

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Z obsahu:

Gravidita a ovariální stimulace u pacientek s karcinomem prsu

Detekce *EGFR* mutací v cirkulující nádorové DNA (ctDNA) v plazmě –
mezilaboratorní porovnání referenčních laboratoří v České republice

Tumor-to-Tumor Metastasis – a Unique Case of Clear Cell Renal Cell Carcinoma
Harboring Metastasis of Adenocarcinoma of Unknown Origin



Vydává ČLS JEP. ISSN 0862-495X. ISSN 1802-5307 on-line přístup
Indexed in MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, EBSCO,
SCOPUS, Bibliographia medica čechoslovaca, Index Copernicus

ročník 31 | 2018 | číslo

5

1 Účinnost u celé řady méně častých mutací¹

2 Možnost snížení dávky při zachování účinnosti²⁻⁷

3 Účinnost u mozkových metastáz⁸

4 Pozitivní vliv na příznaky nádorového onemocnění a kvalitu života^{9,10}

5 Vyšší účinnost oproti erlotinibu u skvamózního karcinomu^{7*}

6 Bez omezení následných možností léčby¹¹⁻¹³

7 Delší PFS oproti chemoterapii v 1. linii léčby^{4,14}

8 Delší OS u del19 oproti chemoterapii^{4,12,14-16}

9 Ireverzibilní blokáda receptorů rodiny ErbB prokázána ve 2 globálních srovnávacích studiích^{4,6,11,12,14,17-20}

10 Vyšší účinnost oproti gefitinibu^{6**}



DŮVOD 1 GIOTRIF® je účinný u celé řady méně častých mutací¹

* = vyšší účinnost v parametru OS, PFS; ** = vyšší účinnost v parametru PFS, TTF a ORR; CI = interval spolehlivosti; EGFR = receptor pro epidermální růstový faktor; HR = poměr rizik; OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresu onemocnění; TTF = doba do selhání léčby; TKI = inhibitor tyrosinkinázy; ORR = četnost objektivní odpovědi; Del 19 = delece v exonu 19; NE = nelze odhadnout.

Reference:

1. Yang JC et al. *Lancet Oncol.* 2015;16:830-838. 2. Yang JCH et al. *Ann Oncol.* 2016;27(11):2103-2110. 3. Hirsch V et al. Poster č. 369 prezentovaný na výroční konferenci American Society of Clinical Oncology (ASCO); Chicago, IL, USA; 3. - 7.6.2016. 4. Sequist LV et al. *J Clin Oncol.* 2013;31(27):3327-3334. 5. Wu YL et al. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213-222. 6. Park K et al. *Lancet Oncol.* 2016;17(5):577-589. 7. Soria JC et al. *Lancet Oncol.* 2015;16(8):897-907. 8. Schuler M et al. *J Thorac Oncol.* 2016;11(3):380-390. 9. Yang JC et al. *Clin Oncol.* 2013;31(27):3342-3350. 10. Wu et al. Poster prezentovaný na kongresu ESMO; Madrid, Španělsko; 26. - 30.9.2014. 11. Paz-Ares L et al. *Annals of Oncology.* 2017; doi:10.1093/annonc/mdw611. 12. Yang JC et al. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):141-151. 13. Wu SG et al. *Oncotarget.* 2016; 7(11):12404-12413. 14. Wu YL et al. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):213-222. 15. Fukuoaka M et al. *J Clin Oncol.* 2011;29:2866-2874. 16. Khosin S et al. *Oncologist.* 2014;19(7):774-779. 17. Solca F et al. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;343(2):342-350. 18. Souhrn údajů o přípravku GIOTRIF® (afatinib), 28/06/2018. 19. Souhrn údajů o přípravku IRESSA® (gefitinib), 2014. 20. Souhrn údajů o přípravku TARCEVA® (erlotinib), 2014.

Zkrácená informace o přípravku Giotrif:

Název přípravku: GIOTRIF 20 mg potahované tablety, GIOTRIF 30 mg potahované tablety, GIOTRIF 40 mg potahované tablety, GIOTRIF 50 mg potahované tablety. **Složení:** Jedna potahovaná tableta obsahuje afatinibu 20/30/40/50 mg (ve formě afatinibi dimaleas). **Indikace:** Giotrif je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinodem plic (NSCLC) s aktivními mutacemi receptoru pro epidermální růstový faktor (EGFR) dosud neléčených EGFR TKI; s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC se skvamózní histologií progredujícím při léčbě chemoterapií na bázi platiny nebo po této terapii. **Dávkování a způsob podání:** Léčba musí být zahájena a dozorována lékařem se zkušeností s protinádorovou léčbou. Před zahájením léčby je třeba určit mutační stav EGFR. Doporučená dávka je 40 mg jednou denně. Přípravek je nutno užívat bez jídla. Jídlo nesmí být konzumováno nejmenší 3 hodiny před užitím přípravku a nejméně 1 hodinu po něm. V léčbě je nutno pokračovat až do případné progresie onemocnění nebo do vzniku nesnášenlivosti pacientem. Maximální denní dávka je 50 mg. U pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin je expozice afatinibu zvýšena. Sledujte pacienty s těžkou poruchou funkce ledvin a v případě netolerance upravte dávku. **Kontraindikace:** Hypersensitivita na afatinib nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Během léčby přípravkem Giotrif by hlášen průjem, včetně závažného průjmu. Při průjmu jsou důležitá proaktivní opatření, která zahrnují adekvátní hydrataci s podáváním antidiarik, zejména v prvních 6 týdnech léčby a je nutno je zahájit již při prvních známkách průjmu. Antidiarika (například loperamid) je nutno podávat, a pokud je to nezbytné, jejich dávku je třeba zvyšovat až k nejvyšší schválené doporučené dávce. Antidiarika musí mít pacienti pohotově k dispozici tak, aby bylo možno léčbu zahájit při prvních známkách průjmu a pokračovat v ní, dokud průměrné stolice neustanou po dobu 12 hodin. U pacientů léčených Giotrifem byla hlášena kožní vyrážka/akné. Léčba přípravkem musí být přerušena nebo vysazena, pokud se u pacienta vyvíjí závažné bulózní, puchýřnaté nebo exfoliativní postižení. U pacientů, kteří jsou vystaveni slunečnímu záření, je vhodný ochranný oděv a použití krémů s ochranným faktorem proti slunečnímu záření. Vyšší expozice vůči Giotrifu byla pozorována u žen, u pacientů s nižší tělesnou hmotností a u pacientů s existující poruchou funkce ledvin. U pacientů užívajících Giotrif k léčbě NSCLC s objevenými zprávami o intersticiální plicní nemoci (ILD), poruše funkce jater, keratitidě. K vyloučení ILD je třeba pečlivě zhodnotit všechny pacienty s akutním rozvojem a/nebo nevysvětlitelným zhoršením plicních příznaků (dušnost, kašel horečka). U pacientů s kardiálními rizikovými faktory a u pacientů se stavy, které mohou ejekční frakci levé komory ovlivnit, je nutno zvážit monitoraci stavu srdce, a to včetně zhodnocení LVEF při počátečním vyšetření a během léčby. Současná léčba silnými induktry P-gp může snížit expozici vůči afatinibu. Přípravek obsahuje laktosu. **Interakce:** In vitro studie ukázaly, že afatinib je substrátem P-gp a BCRP. Proto se doporučuje podávat dávku silných inhibitorů P-gp (včetně rifampicinu, karbamazepinu, fenytoinu, fenobarbitalu nebo těžce tekčované a dalších) mohou snížit expozici Giotrifu. **Nežádoucí účinky:** Nežádoucí reakce jsou obecně spojeny s inhibičním mechanismem účinku afatinibu na receptor pro epidermální růstový faktor (EGFR). Nejčastějšími nežádoucími reakcemi byly průjem a nežádoucí příhody ve vztahu ke kůži (vyrážka, akneiformní dermatitida, pruritus, suchá kůže), dále stomatitida, paronychie, pokles chuti k jídlu a epistaxe. Mezi časté nežádoucí reakce patřily cystitida, dehydratace, hypokalemie, dysgezie, konjunktivitida, suché oči, rinorea, dyspnoe, cheilitida, zvýšení alanin- a spartátaminotransferázy, porucha renální funkce/renální selhání, syndrom palmoplantární erytrodysestázie, svalové spazmy, pyrexie a pokles tělesné hmotnosti. Nežádoucí účinky typu intersticiálního plicního onemocnění (ILD) byla hlášena u 0,7% pacientů léčených afatinibem. U pacientů užívajících Giotrif 40 mg byly pozorovány převážně přechodné abnormality jaterních testů (včetně zvýšení ALT a AST), která nevedla k vysazení léčby. **Zvláštní opatření pro uchovávání:** Uchovávat v původním obalu, chránit před vlhkostí a světlem. **Datum poslední revize textu:** 28/06/2018. Držitel rozhodnutí o registraci: Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim am Rhein, Německo. Registrační č.: Giotrif 20 mg U/1/13/879/003; Giotrif 30 mg EU/1/13/879/006; Giotrif 40 mg EU/1/13/879/009; Giotrif 50 mg EU/1/13/879/012. Výdej pouze na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Před podáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. Před podáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

Boehringer Ingelheim, spol. s r.o., Na Poříčí 1079/3a, 110 00 Praha 1, www.boehringer-ingelheim.cz; MEDIInfo.CZ@boehringer-ingelheim.com

Gravidita po terapii pro karcinom prsu

Incidence karcinomu prsu (breast cancer – BC) v mladších věkových skupinách mírně narůstá, 7–10 % z celkového počtu BC je diagnostikováno do věku 40 let. Riziko úmrtí na BC od roku 1990 kontinuálně klesá, především u bělošské populace. Tento pokles je nejvíce patrný právě u mladých pacientek [1]. Zvýšil se i medián věku prvorodiček celosvětově, v ČR za posledních 20 let z 19 na 29 let. Nejčastěji jsou jako důvody odsunu mateřství uváděny příčiny kulturní, profesní, delší vzdělávání a další. Díky včasné diagnostice nádorů a především efektivní, cílené adjuvantní terapii se zvyšuje i počet mladších pacientek, které svou chorobu přežijí a přejí si graviditu. Stále častěji se budeme setkávat s mladými pacientkami, které prošly onkologickou terapií a budou řešit mateřství. Infertilita spojená s onkologickou terapií může signifikantně ovlivnit kvalitu života těchto pacientek. Ve velké prospektivní observační studii z USA u 26 % pacientek zvažovaná fertilita ovlivnila léčebné rozhodnutí. Osloveno bylo 670 žen s nově diagnostikovaným BC do 40 let věku. Pouze 9 % dotazovaných neuvažovalo v budoucnu o graviditě kvůli obavě z možné recidivy onemocnění [2]. Výsledky průzkumu EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) a skupiny BIG, který byl v různých zemích prováděn u 389 nově diagnostikovaných pacientek mladších 35 let s časným BC, ukázal, že až 59 % žen chce mít do budoucna další děti [3].

Gravidita po terapii pro BC překvapivě stále ještě zůstává kontroverzním tématem, především s ohledem na bezpečnost samotné pacientky i plodu. Uváděna je nízká četnost gravidity u žen léčených pro nádorové onemocnění – jaké jsou příčiny? Určitě se na tomto faktoru podílí riziko recidivy onemocnění, prolongovaná adjuvantní onkologická terapie, obava z možné recidivy onemocnění, kterou by mohla gravidita vyvolat (především u nádorů s pozitivními steroidními receptory – SR), a v nepo-

slední řadě i možné negativní ovlivnění ovariální funkce.

Doposud přetrvávají názory, že vysoké hladiny estrogenů v průběhu gravidity mohou zvýšit riziko recidivy onemocnění, a proto gravidita nebývá doporučována – především u pacientek se SR pozitivním BC. Na otázku, zda je gravidita po terapii pro BC bezpečná, odpověděla publikovaná metaanalýza klinických retrospektivních studií z roku 2011. Tyto studie se zabývaly prognózou gravidních pacientek po terapii pro BC. Celkem byly zpracovány údaje 1 244 žen, které porodily, a data byla srovnávána s více než 18 tisíci ženami s léčeným BC bez následné gravidity. Překvapivě ve skupině žen, které byly gravidní a porodily, došlo ke 41% redukci rizika úmrtí ve srovnání s kontrolní skupinou. Tento rozdíl byl zjištěn bez ohledu na typ nádoru, částečně u pacientek s negativními axilárními uzlinami [4]. Při subanalýze žen gravidních a žen z kontrolní skupiny, které byly v kompletní remisi, nebyl prokázán statisticky signifikantní rozdíl. Nebyl nalezen ani signifikantní rozdíl ve srovnání nádorů s pozitivními a negativními SR. Tato metaanalýza potvrdila, že případná gravidita u pacientek, které byly dříve léčeny pro BC, je bezpečná a negativně neovlivňuje prognózu jejich nemoci a přežití (overall survival – OS) [5].

Problematickou se jeví v současné době skupina pacientek se SR pozitivním BC z důvodů délky podávané adjuvantní hormonoterapie (HT). Tato je v současné době prodloužována u některých pacientek až na dobu 10 let. Skupina mladých žen léčených HT může být z hlediska gravidity limitována časem s ohledem na jejich věk. Dlouhodobá adjuvantní HT může redukovat ovariální rezervu a následně šanci na početí. Proto je zásadní zjistit, zda u této skupiny pacientek lze zkrátit dobu terapie, resp. čekání na graviditu bez negativního ovlivnění výsledku léčby. V současné době proto běží klinická studie u žen s časným SR pozitivním BC, kde je podávána adjuvantní HT. Tuto terapii

(samotný tamoxifen, popř. kombinaci tamoxifen s GnRH (gonadotropin-releasing hormon) analogy, event. kombinaci steroidní inhibitory aromatázy s GnRH) lze po 18–30 měsících z důvodů plánované gravidity přerušit a po porodu se pacientky znovu k adjuvantní HT mohou vrátit (studie POSITIVE – Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for women with endocrine responsive breast cancer). Domnívám se, že tento model lze využít již i v současnosti v běžné klinické praxi.

Další otázkou, která je řešena v souvislosti s graviditou po terapii pro BC, je prezervace oocytů. V důsledku podání adjuvantní chemoterapie (CHT) dochází k redukci ovariální funkce. Nejčastěji uváděné příčiny jsou následující: typ cytostatika, množství podané CHT a věk pacientky v době terapie. Většina dat zabývajících se poklesem ovariální funkce u pacientek s BC pochází z doby, kdy byla podávána CHT založená na antracyclinech a režimu CMF (cyklofosamid, metotrexát, fluorouracil). Data týkající se podání taxanů jsou limitovaná. V současné době je standardem CHT založená na antracyclinech, popř. na podání antracyklinů a taxanů. Výskyt amenorey u podávané CHT založené na antracyclinech je uváděn mezi 35–57 %. Podání antracyklinů a taxanů způsobuje amenoreu u zhruba 54 % pacientek – u sekvenčního podání v 53–68 %, u kombinovaného podání u 36–61 % žen. Metaanalýza zabývající se rizikem CHT indukované amenorey u pacientek s BC byla publikována v roce 2016. Amenorea je často v onkologii brána jako náhradní marker pro infertilitu. Do metaanalýzy bylo zařazeno 23 673 pacientek ze 74 studií zabývajících se touto problematikou. Výskyt amenorey narůstal s věkem pacientek v době podávané CHT – 26 % u žen do 35 let, 39 % u žen ve věku 35–40 let a 77 % u žen nad 40 let věku. Pouze dva rizikové faktory byly spojeny s výskytem amenorey indukované CHT – starší věk (nad 40 let) a podávání tamoxifenu [6].

V letošním roce byla publikována práce zabývající se efektivitou a bezpečností ovariální suprese pomocí GnRH během CHT u pacientek s BC. Zahrnuto bylo 873 pacientek z 5 klinických studií – PROMISE-GIM6, POEMS/SWOG S0230, Anglo Celtic Group OPTION, GBG-37 ZORO a Moffitt trial. Ve studii zkoumali efektivitu a bezpečnost ovariální suprese pomocí GnRH během CHT. Pacientky byly randomizovány do dvou skupin chemoterapií s ovariální supresí nebo pouze skupina s chemoterapií. Cílem bylo zjistit výskyt předčasného ovariálního selhání (POS) – pomocí 1ročního a 2letého výskytu amenorey a frekvence poléčené gravidity. Z hlediska bezpečnosti byl hodnocen parametr bezpříznakového období (disease-free survival – DFS) a OS. Medián věku pacientek byl 38 let (34–42). Výskyt POS byl 14,1 % ve skupině s podáním GnRH a 30,9 % v kontrolní skupině. Gravidita byla zaznamenána u 37 pacientek ve skupině s GnRH a u 20 žen v kontrolní skupině. Nebyl nalezen signifikantní rozdíl v parametru DFS a OS mezi oběma skupinami. Při analýze podskupin na základě věku, SR statusu, typu a délce podávání CHT nebyl nalezen rozdíl mezi jednotlivými skupinami [7].

Jaký je tedy optimální čas pro graviditu po odléčeném BC? Dle dostupných

dat není rozdíl v obdobích 6–24 měsíců a více než 24 měsíců. Nejvíce dat je ale k dispozici pro interval delší než 2 roky. Tento interval se jeví jako nejbezpečnější i s ohledem na riziko progresu onemocnění, které je popisováno jako nejvyšší v prvních letech po stanovení diagnózy. Určitý odstup od terapie je také vhodný kvůli času potřebnému k reparaci ovariální tkáně. Speciální přístup vyžaduje skupina pacientek léčených adjuvantní HT, kdy je vhodné z hlediska dlouhodobé časové perspektivy řešit jejich zvažovanou graviditu i s ohledem na nutnou 2–6měsíční wash out periodu při medikaci s tamoxifenem.

V současné době je již standardem diskuze onkologa s pacientkou o ochraně ovarií před zahájením adjuvantní onkologické terapie. Nabízeny jsou na základě výše uvedených dat především dvě možnosti – prezervace oocytů pomocí GnRH analog, popř. řešení cestou některého z IVF (*in vitro* fertilisation) center, kde probíhá odběr oocytů na základě standardních protokolů. Ideální je využít protokol s podáním letrozolu a goserelinu, které jsou standardně využívány i v terapii BC. Vždy by měl být brán také ohled na časový faktor, aby nedošlo k odkladu onkologické terapie, a tím i možného negativního ovlivnění výsledku léčby z důvodů prodlžení.

Literatura

1. De Angelis R, Sant M, Coleman MP et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCARE-5 – a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15(1): 23–34. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1.
2. Ruddy KJ, Gelber SI, Tamimi RM et al. Prospective study of fertility concerns and preservativ strategies in young women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2014; 32(11): 1151–1156. doi: 10.1200/JCO.2013.52.8877.
3. Senkus E, Gomez H, Dirix L et al. Attitudes of young patients with breast cancer toward fertility loss related to adjuvant systemic therapies. EORTC study 10002 BIG 3-98. *Psychooncology* 2014; 23(2): 173–182. doi: 10.1002/pon.3384.
4. Azim HA Jr, Santoro S, Pavlidis N et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer* 2011; 47(1): 74–83. doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.007.
5. Azim HA Jr, Kroman N, Paesmans M et al. Prognostic impact of pregnancy after breast cancer according to estrogen receptor status: a multicenter retrospective study. *J Clin Oncol* 2013; 31(1): 73–79. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2285.
6. Zavos A, Valachis A. Risk of chemotherapy-induced amenorrhoea in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol* 2016; 55(6): 664–670. doi: 10.3109/0284186X.2016.1155738.
7. Lambertini M, Moore HC, Leonard RC et al. Pooled analysis of 5 randomized trials investigating temporary ovarian suppression with gonadotropin-releasing hormone analogs during chemotherapy as a strategy to preserve ovarian function and fertility in premenopausal early breast cancer patients. *Cancer Res* 2018; 78 (Suppl 4): GS4-01.

MUDr. Markéta Palácová
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav, Brno

Obsah | Contents

Editorial

Gravidita po terapii pro karcinom prsu	319
---	------------

PŘEHLEDY | REVIEWS

Gravidita a ovariální stimulace u pacientek s karcinomem prsu	325
--	------------

Pregnancy and Ovarian Stimulation in the Patients with Breast Cancer
Dostálek L., Pavlišta D., Mašata J.

Meta-Analysis of <i>BRCA1</i> Polymorphisms and Breast Cancer Susceptibility	330
---	------------

Metaanalýza polymorfizmů v *BRCA1* a náchylnost k nádorům prsu
Ghafoori-Fard S., Dianatpour A., Faramarzi S.

Význam mutace <i>BRAF</i>^{V600E} v tyreoidální onkologii a možnosti léčebného ovlivnění – aktuální poznatky a výsledky studií	339
---	------------

The Significance of *BRAF*^{V600E} Mutation in Thyroid Cancer in Terms of Novel Targeted Therapies – Overview of Current Knowledge and Studies
Jakubíková I., Gabalec F., Beránek M., Žák P., Čáp J.

Psychoneuroimunológia nádorových chorôb – súčasné východiská a perspektívy	345
---	------------

Psychoneuroimmunology of Cancer – Recent Findings and Perspectives
Mravec B., Tibenský M., Horváthová L.

PŮVODNÍ PRÁCE | ORIGINAL ARTICLES

Detekce <i>EGFR</i> mutací v cirkulující nádorové DNA (ctDNA) v plazmě – mezilaboratorní porovnání referenčních laboratoří v České republice	353
---	------------

Detection of *EGFR* Mutations in Circulating Tumor DNA (ctDNA) Retrieved from Plasma – Interlaboratory Quality Assessment in the Czech Republic
Čapková L., Kalinová M., Tichá I., Parobková E., Matějčková M., Vošmiková H., Horký O., Bartáková K., Drábek J., Bajerová M., Dundr P.

Zhodnocení výskytu a charakteru neurologických/neuropsychiatrických komplikací v souboru pacientů s maligním melanomem léčených adjuvantně vysokodávkovaným interferonem	361
---	------------

Assessment of Incidence and Character of Neurologic/Neuropsychiatric Complications in a Group of Patients with Malignant Melanoma Treated with Adjuvant High Dose Interferon
Prošvicová J., Grim J., Kopecký J., Priester P., Priester I., Trojanová P., Jílková V., Paulík A., Lukešová Š., Filip S.

KAZUISTIKY | CASE REPORTS

Tumor-to-Tumor Metastasis – a Unique Case of Clear Cell Renal Cell Carcinoma Harboring Metastasis of Adenocarcinoma of Unknown Origin	366
--	------------

Metastáza nádoru do nádoru – raritný případ svetlobunkového renálneho karcinómu obsahujúceho metastázu adenokarcinómu neznámeho pôvodu
Bartos V.

OPDIVO® dává šanci více pacientům

OPDIVO® (nivolumab)



pacientům s pokročilým maligním melanomem
včetně adjuvantní léčby^{1,2,3,4}



předléčeným pacientům s pokročilým NSCLC^{4,5,6}



předléčeným pacientům s pokročilým renálním karcinomem^{4,7}



pacientům s recidivujícím nebo rezistentním Hodgkinovým lymfomem
po předchozí léčbě (ASCT a brentuximab vedotin)^{4,8,9}



pacientům s rekurentním nebo metastazujícím SCCHN, kteří progredují při
nebo po předchozí léčbě platinovými deriváty^{4,10}



pacientům s pokročilým nebo metastazujícím uroteliálním karcinomem
po selhání léčby platinovými deriváty^{4,11}

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

ZKRAČENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Název přípravku: OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok.

Kvalitativní a kvantitativní složení: Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace:** * **Melanom:** v monoterapii/kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastatického) melanomu u dospělých. **Adjuvantní léčba melanomu:** monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekci. **Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC):** monoterapie lokálně pokročilého nebo metastatického NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých. **Renální karcinom (RCC):** monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých. **Klasický Hodgkinův lymfom (CHL):** monoterapie recidivujícího nebo rezistentního CHL po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. **Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN):** monoterapie rekurentního nebo metastazujícího SCCHN progredujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. **Uroteliální karcinom (UC):** monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. **Dávkování:** * **Monoterapie:** buď 240 mg i.v. infuzí (30 minut) každé 2 týdny (všechny indikace) nebo 480 mg i.v. infuzí (60 minut) každé 4 týdny (pouze indikace melanom a renální karcinom); u adjuvantní léčby melanomu 3 mg/kg i.v. infuzí (60 minut) každé 2 týdny. **Kombinace s ipilimumabem:** 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny nebo 480 mg každé (60 min) 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg) resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. Léčba pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby melanomu po dobu max. 12 měsíců. Další podrobnosti viz SPC. **Způsob podání:** * Pouze jako i.v. infuze. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. do 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se musí dávka kortikosteroidů snižovat postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG ≥ 2 , s aktivními mozgovými metastázami, očním melanomem, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, a nepředpokládá se, že inhibice nebo indukce enzymů cytochromu P450 (CYP) nebo jiných enzymů metabolizujících léky současně podávanými přípravky bude mít dopad na jeho farmakokinetiku. Vzhledem k potenciální interferenci systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv s farmakodynamikou nivolumabu je třeba se jejich podávání na počátku, před zahájením léčby, vyhnout. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** * **Velmi časté:** neutropenie, únava, vyrážka, svědění, průjem a nauzea, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hyperglykemie, hypokalcémie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie, hyperkalcémie, hyperkalemie, hypokalcémie, hypomagnezémie, hyponatremie; u kombinace s ipilimumabem i hypotyreóza, bolest hlavy, dyspnoe, kolitida, zvracení, bolest břicha, artralgie, horečka, hypoglykémie a zvýšený celkový bilirubin. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v 10ml injekční lahvičce s uzávěrem a tmavě modrým, resp. šedým odklápecím uzávěrem; 24 ml koncentrátu ve 24 ml injekční lahvičce s uzávěrem a červeným odklápecím uzávěrem. **Velikost balení:** 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 3PH, Velká Británie. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-002. **Datum první registrace:** 19. 6. 2015. **Datum poslední revize textu:** září 2018.

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v indikaci pokročilý maligní melanom v monoterapii, pokročilý renální karcinom, nemalobuněčný karcinom plic a s účinností od 1. 9. 2018 také v indikaci klasický Hodgkinův lymfom. Podrobné informace o tomto přípravku jsou dostupné na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r.o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, www.b-ms.cz. Před předepsáním se seznámte s úplnou informací o přípravku.

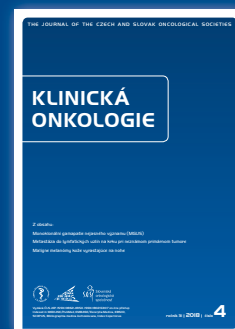
*Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku.

1. Weber JS, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment: a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:375–84. 2. Robert C, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320–30. 3. Weber J, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1824–1835. 4. Opdivo® Souhrn údajů o přípravku, 2018. 5. Brahmer J, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(2):123–35. 6. Borghaei H, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627–39. 7. Motzer RJ, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803–1813. 8. Ansell SM, et al. PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *NEJM* 2015;372(4):311–9. 9. Younes A, et al. Nivolumab for Classical Hodgkin's Lymphoma after Failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(9):1283–94. 10. Ferris RL, Blumenschein C, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *NEJM* 2016;375(19):1856–1867. 11. Sharma P, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:312–22.



Pituitárna metastáza u pacienta s pľúcnym adenokarcinómom prezentujúca sa poruchou vedomia Pituitary Metastasis in a Patient with Pulmonary Adenocarcinoma Presenting with a Disturbance of Consciousness Cahajlová R., Kollerová J.	371
Solidní pseudopapilární tumor pankreatu – vzácné onemocnění 20leté ženy Solid Pseudopapillary Tumor of the Pancreas – Rare Neoplastic Disease in 20-Year-Old Woman Fichtl J., Skalický T., Vodička J., Třeška V., Tupý R., Hes O.	376
Afatinib v léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic se vzácnou mutací <i>EGFR</i> (v exonu 18-T719X) – kazuistika Afatinib in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Rare <i>EGFR</i> (in exon 18-T719X) Mutation – a Case Report Čoupková H., Vyzula R.	380
AKTUALITY Z ODBORNÉHO TISKU REPORTS FROM THE LITERATURE	384
PERSONALIA PERSONAL NEWS	
Pocta MUDr. Zdeňkovi Mechlovi, CSc.	386
Jubilant doc. MUDr. Bohuslav Konopásek, CSc.	388
AKTUALITY V ONKOLOGII ONCOLOGY HIGHLIGHTS	
TAS-102 (trifluridin/tipiracil) zlepšuje celkové přežití u pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku refrakterním na standardní léčbu Bencsiková B.	390

KLINICKÁ ONKOLOGIE



Výzva k zasílání publikací

Přijímáme originální a přehledové práce,
kazuistiky, stručná sdělení a další.

Proč publikovat u nás?

Vaše práce budou dohledatelné ve 4 světových
bibliografických databázích včetně MEDLINE/PubMed.

Vaše práce budou čteny! Tištěná Klinická onkologie patří k nej-
čtenějším časopisům mezi klinickými onkology a radioterapeuty.
Její internetové stránky byly v období roce 2017 navštíveny více
než než 50 000× a proběhlo 8 300 stažení článku v pdf formátu.

Vaše práce budou uznávány při hodnocení grantů, pro obhajoby
doktorského studia a pro habilitační a profesorské řízení.

Podrobnosti na www.linkos.cz nebo www.klinickaonkologie.cz,
e-mail: klinickaonkologie@mou.cz

Gravidita a ovariální stimulace u pacientek s karcinomem prsu

Pregnancy and Ovarian Stimulation in the Patients with Breast Cancer

Dostálek L., Pavlišta D., Mašata J.

Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Souhrn

Východiska: Celkem 19 % případů karcinomu prsu (breast cancer – BC) u žen je diagnostikováno před 50. rokem věku. Vzhledem k častému odkládání těhotenství do pozdějšího věku zastihne nezanedbatelnou část těchto pacientek onemocnění před dokončením reprodukčních plánů. S touto problematikou jsou rovněž konfrontováni onkologové a gynekologové starající se o nosičky mutací tumor supresorových genů, jako jsou *BRCA2*, *BRCA1*, *CHEK2* a další. Řada ošetřujících lékařů v této situaci pacientce raději doporučuje nemít děti, než aby je vystavila riziku recidivy. Na druhou stranu je prokázáno, že takové doporučení znamená dramatický zásah do osobní integrity a kvality života. **Cíl:** Mezi nejčastější otázky, se kterými je onkolog či gynekolog v této oblasti konfrontován, patří následující – Je gravidita po léčbě BC onkologicky bezpečná? Jaké jsou mé vyhlídky na otěhotnění po aplikaci chemoterapie? Mohu podstoupit metody asistované reprodukce? Může mi být nějakým způsobem prezervována fertilita před zahájením léčby? **Závěr:** V uvedených studiích bylo prokázáno, že gravidita po ukončené léčbě BC je bezpečná. Podání chemoterapie snižuje fertilitu. Tento efekt lze zmírnit podáním agonistů gonadoliberinu a závisí na věku pacientky. Byly vyvinuty stimulační protokoly, jejichž bezpečnost byla prokázána v rámci prospektivní studie. Ovariální stimulace v rámci léčby BC neoddláží podání chemoterapie. V časové tísní lze nabídnout odběr ovariální tkáně k následné autotransplantaci.

Klíčová slova

karcinom prsu – fertilita – gravidita – asistovaná reprodukce

Summary

Background: Total 19% of patients diagnosed with breast cancer are younger than 50 years. Many of these patients will have postponed pregnancy into later life and many clinicians, who take care of these patients with mutations in tumor-suppressor genes, such as *BRCA2*, *BRCA1*, *CHEK2*, and others, recommend that it is better not to have a child than take the risk of developing a relapse. However, this recommendation can significantly reduce quality of life. **Aim:** The purpose of this article was to answer the most common questions that clinicians are confronted with when dealing with breast cancer patients who express a desire to have a child later in life. Is gravidity affected by breast carcinoma treatment? How does chemotherapy compromise my child-bearing potential? Can I undergo some of the methods of assisted reproduction? Is it possible to preserve my fertility before the start of oncological treatment? **Conclusions:** The results of meta-analysis have shown that pregnancy after the end of breast carcinoma treatment is safe. However, chemotherapy reduces fertility. Safe stimulation protocols that do not raise the risk of relapse and that can be offered during the course of treatment are available.

Key words

breast neoplasms – fertility – pregnancy – reproduction

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Lukáš Dostálek

Gynekologicko-porodnická klinika

1. LF UK a VFN v Praze

Apolinářská 18

128 51 Praha 2

e-mail: lukas.dostalek@vfn.cz

Obdrženo/Submitted: 8. 4. 2018

Přijato/Accepted: 13. 8. 2018

doi: 10.14735/amko2018325

Úvod

Karcinom prsu (breast cancer – BC) je v současnosti nejčastější malignitou v ženské populaci v ČR. Vzhledem k faktu, že 19 % případů je diagnostikováno před 50. rokem věku ženy [1], nabývá na významu otázka fertility a případné dokončení reprodukčních plánů v období po proběhlé onkologické léčbě. Tato problematika se rovněž bezprostředně dotýká žen, které jsou sice doposud zdravé, ale mají riziko rakoviny prsu zvýšené na základě genetické dispozice.

Takové ženy dostávají často protichůdná doporučení ze strany ošetřujícího onkologa a onkogynekologa. Přestože je nepochybně na prvním místě ohled na zajištění co největší onkologické bezpečnosti stran prevence recidivy, může nenaplnění reprodukčních plánů znamenat dramatický zásah do osobní integrity pacientky. Doporučení „nemít děti“ může způsobit celoživotní psychické utrpení a dramaticky tak snížit kvalitu života [2].

V rámci problematiky fertility po prodělané léčbě BC jsou důležité čtyři otázky. Zvyšuje následné těhotenství pravděpodobnost recidivy? Jak ovlivní podaná chemoterapie fertilitu? Je možné provést u těchto pacientek bezpečně ovariální stimulaci? Je bezpečné nabídnout ženám ovariální stimulaci preventivně před podáním adjuvantní chemoterapie?

Materiál a metody

První ze zmíněných otázek (bezpečnost gravidity po prodělané léčbě BC) se zabývají následující metaanalýzy. Autoři zmiňují důležitost selekčního bias nazývaného „efekt zdravé matky“ (healthy mother effect – HME) – otěhotnět chtějí většinou pouze pacientky, u kterých léčba proběhla příznivě a bez komplikací. Nereprezentují tedy celý soubor žen s ukončenou léčbou BC. Rovněž je nutné vyčlenit pacientky, které již byly v době diagnózy BC gravidní. Onkologické výsledky těhotných pacientek s BC mohou být diametrálně odlišné od těch, které otěhotní až po ukončení onkologické léčby. Tyto dvě skupiny by neměly být zaměňovány. Limitací prezentovaných výsledků může být retro-

spektivní povaha dat, stejně jako fakt, že ne všechny gravidity musely být zjištěny. Obecně se předpokládá, že většina spontánních abortů proběhne okolo termínu předpokládané menstruace, aniž je žena zaznamenaná.

Metaanalýza Valachise et al [3] zpracovala 20 studií týkajících se prognózy pacientek, které prodělaly léčbu BC a následně byly těhotné. Problém představovala definice gravidity, kdy některé studie zahrnují kromě donošených těhotenství i potraty či mimoděložní gravidity. Co se týče celkového přežití (overall survival – OS), pouze jedna z uvedených 20 studií konstatovala, že je gravidita ovlivňuje signifikantně negativně, 9 dalších nenalezlo průkaznou spojitost a 8 prokázalo signifikantně pozitivní efekt gravidity na OS (jedna studie tento parametr nehodnotila). Do celkové metaanalýzy bylo zahrnuto 14 224 pacientek, z nichž 1 097 po ukončení léčby otěhotnělo. Gravidita v tomto případě signifikantně přispěla k prodloužení OS. Vzhledem k výše zmíněným limitacím autoři v závěru nejsou s to jasně deklarovat, že je gravidita protektivním faktorem. Na druhou stranu však uvádějí, že u ženy do 45 let, která zjistí, že je těhotná více než 10 měsíců od stanovení diagnózy (tedy jistě nebyla gravidní v okamžiku jejího stanovení), těhotenství prognózu nezhorší.

Metaanalýza Azima et al [4] zpracovala 14 studií na diskutované téma. Pokusila se vyhnout stejnému selekčnímu bias (HME) jako metaanalýza uvedená výše. Osm studií prokázalo benefit, co se týče OS, zatímco zbytek studií signifikantní efekt neprokázal. Žádná ze zahrnutých studií neprokázala negativní efekt na OS. Celkem bylo do metaanalýzy zahrnuto 18 145 pacientek, z nichž 1 244 po ukončení léčby otěhotnělo. Bylo prokázáno, že gravidita po ukončení léčby v celém souboru signifikantně zlepšuje OS.

Dánská studie [5] retrospektivně zhodnotila 10 295 pacientek mladších 45 let s cílem posoudit vliv těhotenství na prognózu pacientek s BC. Vyloučeny byly ty, které mohly být těhotné již v době diagnózy. Celkem 375 žen s BC v osobní anamnéze následně otěhotnělo. Ženy, které dospěly k porodu, měly v 10letém sledování signifikantně nižší

riziko úmrtí na recidivu než zbytek souboru. Toto platilo i pro ženy po spontánním potratu, u žen po indukovaném potratu nebyl rozdíl signifikantní.

Druhá otázka (vliv podání chemoterapie na fertilitu) je předmětem studie Goodwina et al [6]. Zahrnuto bylo 183 premenopauzálních pacientek s BC T1–T3 N0–N1, které byly sledovány stran nástupu menopauzy po 1 rok od diagnózy. Všechny pacientky prodělaly operační léčbu a více než polovina z nich (59 %) byla podána adjuvantní chemoterapie v režimech cyklofosfamid/metotrexát/fluorouracil (CMF) či doxorubicin/cyklofosfamid (AC). U 12 % případů byl indikován adjuvantně pouze tamoxifen a 29 % pacientek nedostalo žádnou adjuvantní léčbu. Ve skupině pacientek, kterým byla podána adjuvantní chemoterapie, se signifikantně častěji vyskytla do 1 roku od stanovení diagnózy menopauza než ve skupině, kde žádná léčba podávána nebyla (63 vs. 9 %).

Třetí otázkou (ovariální stimulaci u pacientek s BC) se zabývají následující studie. V menší studii Oktaye et al [7] byla srovnána úspěšnost *in vitro* fertilizace (IVF) z přirozeného cyklu (tedy bez ovariální stimulace) s IVF z cyklu stimulovaného tamoxifenem u pacientek s BC v osobní anamnéze. Navzdory nízkému počtu pozorování bylo dosaženo signifikantních výsledků. Skupina stimulovaná tamoxifenem vykázala signifikantně větší počet získaných zralých oocytů a embryí na cyklus. Sledována byla rovněž míra recidiv za 36 měsíců, která se ve skupině s tamoxifenem nevyskytla ani jedna. Pacientek však bylo v této skupině pouze 12.

V další studii Oktaye et al [8] byly srovnány hladiny estradiolu (E_2) u stimulace pomocí tamoxifenu samotného, kombinace tamoxifenu s folikuly stimulujícím hormonem (FSH) a letrozolu s FSH – všechny tři bez agonistů gonadoliberinu (gonadotropin-releasing hormon – GnRH). Pacientky měly v osobní anamnéze ukončenou léčbu BC. Srovnány byly s „běžným (dlouhým)“ protokolem IVF, v němž je při blokádě přirozeného menstruačního cyklu pomocí agonistů GnRH provedena ovariální stimulace gonadotropiny. V době indukce

ovulace v klasickém dlouhém cyklu IVF přesahuje hladina E_2 3 000 pg/ml, což je přibližně 10× více než v běžném cyklu. V případě cyklu stimulovaného pomocí samotného tamoxifenu nebo letrozolu s FSH byly nejvyšší hladiny E_2 419, resp. 380 pg/ml (nebyl signifikantní rozdíl). Oproti tomu v cyklu stimulovaném tamoxifenem s nízkodávkovaným FSH činila průměrná nejvyšší hodnota E_2 1 182 pg/ml (signifikantně více). Zisk embryí byl průkazně vyšší v cyklech s letrozolem s FSH a tamoxifenem s FSH než v cyklech se samotným tamoxifenem. Autoři tedy konstatovali, že při kombinaci požadavku co nejnižších hodnot E_2 (srovnatelných s běžným menstruačním cyklem) a co nejvyšší šance na zisk embryí vykazuje nejlepší parametry protokol s užitím letrozolu a FSH.

Studie Azima et al [9] srovnala hladiny E_2 u cyklu stimulovaného letrozolem s cyklem stimulovaným anastrozolem. Stimulační protokol byl v obou skupinách srovnatelný a je detailně popsán v diskutovaném článku. Průměrná hladina E_2 v den podání dávky lidského choriového gonadotropinu (human chorionic gonadotropin – hCG) (indukce ovulace) činila u pacientek stimulovaných letrozolem průměrně 427 oproti 1 325 pg/ml u pacientek stimulovaných anastrozolem (signifikantní rozdíl).

Poslední, čtvrtá otázka (preventivní stimulace před podáním neoadjuvantní chemoterapie) je rozebrána ve studii Azima et al [10]. Sledovala onkologickou bezpečnost – konkrétně míru recidiv a OS u pacientek stimulovaných letrozolem v kombinaci s FSH a agonisty GnRH ($n = 79$) s kontrolní skupinou, která IVF odmítla ($n = 136$). V obou skupinách byla pacientkám nabídnuta ovariální stimulace před zahájením adjuvantní chemoterapie (tedy jiná situace než u předchozích studií). Ve skupině pacientek, které podstoupily IVF, byla průměrná nejvyšší hladina E_2 405 pg/ml. Průměrná doba sledování činila 23,4 měsíce v rameni s IVF a 33,05 měsíce v kontrolním rameni. Nebyl prokázán signifikantní rozdíl v době do recidivy mezi rameny.

Diskuze

Celkem 19 % případů BC je zachyceno u pacientek mladších 50 let [1]. Přestože

je prognóza mladých žen s touto diagnózou horší, dávají i těmto pacientkám současně možnosti onkologické léčby šanci na úplné vyléčení a jejich zařazení zpět do běžného života. K tomu patří i diskuze o naplnění reprodukčních plánů.

Výsledky uvedených metaanalýz [3,4] hovoří zcela jednoznačně ve prospěch bezpečnosti gravidity po ukončení onkologické léčby. Je zde třeba zdůraznit nutnost odlišení případů BC v graviditě od gravidity po ukončené léčbě. Tento rozdíl, stejně jako eliminace HME, byl ve zmíněných metaanalýzách náležitě diskutován.

Bylo prokázáno, že chemoterapie v režimech CMF či AC vede k předčasnému ovariálnímu selhání u 40letých pacientek v 78, resp. 38 % případů [6]. Pravděpodobnost narůstá se zvyšujícím se věkem. Každý cyklus podané chemoterapie přispívá ke snížení věku menopauzy [11], který se snižuje i u žen, které mají bezprostředně po ukončení chemoterapie ovulaci zachovanou. V kombinaci s 5letým užíváním tamoxifenu po dokončení terapie může toto představovat zásadní překážku v záměru naplnit reprodukční plány. Některé studie fáze II [12] naznačily, že by četnost chemoterapií navozené amenorrhey mohla být snížena chemoprotekcí ovarií pomocí analog GnRH. V letošním roce byla na toto téma publikována obsáhlá metaanalýza [13], která hodnotila data z léčby 873 pacientů randomizovaných k podání či nepodání analog GnRH. Finanční analýza prokázala protektivní vliv analog GnRH stran prezervace ovariální funkce (předčasné ovariální selhání se vyskytlo u 14, resp. 31 % pacientek; OR 0,38) a neprokázala rozdíl v době do recidivy (přežití bez nemoci) či OS mezi rameny. Obecně je udáváno, že pravděpodobnost výskytu chemoterapií navozené amenorrhey se pohybuje mezi 10 a 40 %.

V rámci naplnění reprodukčních plánů mohou starší pacientky ošetřujícího onkologa žádat o zkrácení doby podávání adjuvantní hormonální terapie, ať už se jedná o tamoxifen či kombinaci inhibitoru aromatázy s analogem GnRH. Bylo však prokázáno, že takové zkrácení může vést ke snížení OS [14]. V sou-

časnosti běží prospektivní studie POSITIVE (Pregnancy Outcome and Safety of Interrupting Therapy for Women With Endocrine Responsive Breast Cancer), která má za cíl posoudit bezpečnost přerušování hormonální terapie (tamoxifen, analog GnRH s tamoxifenem nebo s inhibitory aromatázy) až na 2 roky za účelem početí, těhotenství a kojení.

Perinatologickými výsledky gravidit po léčbě BC se zabývala studie Langaergaard et al [15], retrospektivně byly porovnány perinatální výsledky 216 porodů matek s BC v osobní anamnéze s kontrolní skupinou. Nebyl nalezen žádný signifikantní rozdíl v incidenci potratů, gestačního stáří při porodu, porodní váhy, mrtvorozenosti či výskytu vrozených vad. Naproti tomu Dalbergova švédská retrospektivní studie [16] prokázala, že matky, které prodělaly BC, byly signifikantně více ohroženy předčasným porodem, nízkou porodní hmotností a vyšší pravděpodobností malformace plodu. S ohledem na závěry této studie by pravděpodobně měla být taková těhotenství intenzivněji sledována.

Jedním z hlavních faktorů v procesu karcinogeneze malignit prsu je vliv estrogenu. Obavy ze zvýšení hladin tohoto hormonu v rámci ovariální stimulace patří k faktorům, proč je pacientkám s BC v osobní anamnéze často doporučováno IVF raději nepodstupovat. Výše zmíněné práce dokládají, že při použití vhodného stimulačního protokolu – konkrétně letrozolu v kombinaci s FSH a agonisty GnRH – je možné nepřesáhnout hladinu E_2 běžnou pro fyziologický menstruační cyklus. Ve všech zmíněných studiích byly intenzivně monitorovány hladiny E_2 v průběhu stimulovaného cyklu s možností dodatečného podání inhibitorů aromatázy při jejich nežádoucím zvýšení. Je tedy zřejmé, že provedení ovariální stimulace v této indikaci patří do rukou profesionálního týmu se zkušenostmi v tomto oboru. Konkrétní detaily letrozolového protokolu jsou popsány ve zmíněné práci [10] a přesahují rozsah tohoto přehledového článku.

Byla sledována [10] onkologická bezpečnost ovariální stimulace provedené před podáním adjuvantní chemoterapie. V souboru 215 pacientek nebyl při

sledování trvajícím 23 měsíců zaznamenaný vyšší počet recidiv po provedení IVF než v kontrolní skupině.

Bylo prokázáno, že stimulace a odběr oocytů zahájení chemoterapie neoddlí. Mezi stanovením diagnózy a zahájením adjuvantní chemoterapie pacientka absolvuje několik kroků (zařazení do mezioborového semináře, indikační pohovor s gynekologem či chirurgem, zařazení do operačního programu, operace, čekání na výsledek definitivní histologie aj.), během kterých je možno realizovat min. jeden stimulační cyklus. Je možno jej zahájit bez ohledu na aktuální fázi menstruační periody. Produktem stimulace může být zamražené embryo (pokud má pacientka partnera) či vitrifikované oocyty. Výsledky této metody se v poslední době výrazně zlepšily. V případě časové tísně je možno odebrat ovariální tkáň k následné autotransplantaci. Konkrétní metody asistované reprodukce, které následují po odběru oocytů, jsou podrobně popsány v přehledovém článku publikovaném v Klinické onkologii v roce 2016 [17].

Profit lze očekávat zejména u pacientek starších 35 let, u kterých předpokládáme nižší efekt chemoprotekce ovarií pomocí agonistů GnRH a které po případném dokončení terapie tamoxifenem budou ve věku, kdy může mít i mírné snížení ovariální rezervy výrazný dopad na fertilitu.

Léčba takových pacientek vyžaduje multidisciplinární přístup, v němž hraje dominantní roli ošetřující onkolog ohledně indikace adjuvantní chemoterapie a gynekolog provádějící operaci a řídicí stimulační cyklus.

Plánování léčby se může zkomplikovat i informací o případné mutaci jednoho z tumor supresorových genů spjatých s výskytem BC v mladém věku (*BRCA2*, *BRCA1*, *CHEK2* aj.). Přestože bylo na zvláštních modelech prokázáno, že nosičky mutace genů *BRCA1/2* mají oproti běžné populaci nižší ovariální rezervu [18], nebylo v této skupině pacientek doposud jasně zdokumentováno snížení fertility. Problematika chemoterapií indukovaného předčasného ovariálního selhání byla předmětem multicentrické studie, která prokázala podobné rizikové faktory jako v běžné populaci bez speci-

fických konsekvencí pro nosičky mutací genů *BRCA1/2* [19]. Ohledně bezpečnosti gravidity po ukončení léčby BC u nosiček mutací genů *BRCA1/2* je k dispozici velice málo studií. Práce na malých souborech naznačují, že by se parametry neměly lišit od běžné populace [20].

S problematikou fertility u pacientek s BC či nosiček mutací tumor supresorových genů je často konfrontován každý klinický onkolog či onkogynekolog. Při zodpovídání těchto otázek je třeba pečlivě zvážit, jsou-li naše rozhodnutí založena na důkazech, či pouze na domněnkách. Studie přinášející data, o která se je možné při argumentaci opřít, již proběhly a měly by být reflektovány při sestavování léčebného plánu zejména u mladých pacientek, které nemají své reprodukční plány ukončeny.

Závěr

Výše uvedené studie nabízejí dostatek argumentů k zodpovězení čtyř zmíněných otázek.

1. Nezvyšuje následné těhotenství pravděpodobnost recidivy? Uvedené metaanalýzy na velkých souborech pacientek prokázaly, že po dokončené léčbě BC je vliv gravidity na prognózu přinejmenším neutrální. Většina prokázaných prací popsala příznivý efekt stran OS. Je třeba důsledně odlišit případy gravidity po léčbě BC od případů BC v graviditě.
2. Jak sníží podaná chemoterapie fertilitu? Ke snížení ovariální rezervy dochází při podání chemoterapie vždy. Proměnné představují mimo jiné počet cyklů, režim chemoterapie či věk pacientky. Je možné využít protektivní vliv analog GnRH.
3. Je možné bezpečně provést ovariální stimulaci u žen, kterým hrozí po podání chemoterapie ovariální selhání? Je dostupný bezpečný stimulační protokol, který nezvyší hladinu E_2 nad hodnoty běžné pro menstruační cyklus. Tuto stimulaci je možno bezpečně vložit mezi okamžik stanovení diagnózy BC a zahájení chemoterapie, aniž by tato byla oddálena.
4. Je bezpečné nabídnout ženám ovariální stimulaci preventivně před podáním adjuvantní chemoterapie? Vzhledem ke snížené fertilitě po dokončení onkologické léčby a zajišťo-

vací léčby antiestrogeny je vhodné pacientkám nabídnout možnost odběru oocytů pro případ, že by se rozhodly v budoucnosti naplnit své reprodukční plány.

Taková léčba by měla být poskytnuta ve specializovaném centru, které se zabývá jak asistovanou reprodukcí, tak léčbou BC.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: www.svod.cz.
2. Duffy C, Allen S. Medical and psychosocial aspects of fertility after cancer. *Cancer J* 2009; 15(1): 27–33. doi: 10.1097/PP0.0b013e3181976602.
3. Valachis A, Tsali L, Pesce LL et al. Safety of pregnancy after primary breast carcinoma in young women: a meta-analysis to overcome bias of healthy mother effect studies. *Obstet Gynecol Surv* 2010; 65(12): 786–793. doi: 10.1097/OGX.0b013e31821285bf.
4. Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N et al. Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. *Eur J Cancer* 2011; 47(1): 74–83. doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.007.
5. Ives A, Saunders C, Bulsara M et al. Pregnancy after breast cancer: population based study. *BMJ* 2007; 334(7586): 194. doi: 10.1136/bmj.39035.667176.55.
6. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI et al. Risk of menopause during the first year after breast cancer diagnosis. *J Clin Oncol* 1999; 17(8): 2365–2370. doi: 10.1200/JCO.1999.17.8.2365.
7. Oktay K, Buyuk E, Davis O et al. Fertility preservation in breast cancer patients: IVF and embryo cryopreservation after ovarian stimulation with tamoxifen. *Hum Reprod* 2003; 18(1): 90–95.
8. Oktay K, Buyuk E, Libertella N et al. Fertility preservation in breast cancer patients: a prospective controlled comparison of ovarian stimulation with tamoxifen and letrozole for embryo cryopreservation. *J Clin Oncol* 2005; 23(19): 4347–4353. doi: 10.1200/JCO.2005.05.037.
9. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Lostritto K et al. Relative potencies of anastrozole and letrozole to suppress estradiol in breast cancer patients undergoing ovarian stimulation before in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6): 2197–2200. doi: 10.1210/jc.2007-0247.
10. Azim AA, Costantini-Ferrando M, Oktay K. Safety of fertility preservation by ovarian stimulation with letrozole and gonadotropins in patients with breast cancer: a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2008; 26(16): 2630–2635. doi: 10.1200/JCO.2007.14.8700.
11. Meirrow D, Epstein M, Lewis H et al. Administration of cyclophosphamide at different stages of follicular maturation in mice: effects on reproductive performance and fetal malformations. *Hum Reprod* 2001; 16(4): 632–637.
12. Del Mastro L, Catzeddu T, Boni L et al. Prevention of chemotherapy-induced menopause by temporary ovarian suppression with goserelin in young, early breast cancer patients. *Ann Oncol* 2006; 17(1): 74–78. doi: 10.1093/annonc/mdj029.
13. Lambertini M, Moore HCF, Leonard RCF et al. Gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy for preservation of ovarian function and fertility in premenopausal patients with early breast cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient-level data. *J Clin Oncol* 2018; 36(19): 1981–1990. doi: 10.1200/JCO.2018.78.0858.

14. Hershman DL, Shao T, Kushi LH et al. Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 126(2): 529–537. doi: 10.1007/s10549-010-1132-4.
15. Langagergaard V, Gislum M, Skriver MV et al. Birth outcome in women with breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 94(1): 142–146. doi: 10.1038/sj.bjc.6602878.
16. Dalberg K, Eriksson J, Holmberg L. Birth outcome in women with previously treated breast cancer – a popu-

- lation-based cohort study from Sweden. *PLoS Med* 2006; 3(9): e336. doi: 10.1371/journal.pmed.0030336.
17. Weinberger V, Zikán M. Karcinom prsu – specifika gynekologické péče a poradenství. *Klin Onkol* 2016; 29(Suppl 3): S7–S15. doi: 10.14735/amko20163S7.
18. Titus S, Li F, Stobezki R et al. Impairment of BRCA1-related DNA double-strand break repair leads to ovarian aging in mice and humans. *Sci Transl Med* 2013; 5(172): 172ra21. doi: 10.1126/scitranslmed.3004925.

19. Valentini A, Finch A, Lubinski J et al. Chemotherapy-induced amenorrhea in patients with breast cancer with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *J Clin Oncol* 2013; 31(31): 3914–3919. doi: 10.1200/JCO.2012.47.7893.
20. Valentini A, Lubinski J, Byrski T et al. The impact of pregnancy on breast cancer survival in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 142(1): 177–185. doi: 10.1007/s10549-013-2729-1.



DRUHÁ ANONCE

ZÁŠTITU NAD KOLOKVIEM PŘEVZALY
Česká onkologická společnost
Ministerstvo školství mládeže a tělovýchovy
Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
Česká asociace sester

10. pražské mezioborové onkologické kolokvium

WORLD INTERDISCIPLINARY ONCOLOGISTS MEETING

LÉKAŘI A SESTRY SPOLEČNĚ PROTI ZHOUBNÝM NÁDORŮM

23.–25. ledna 2019
Clarion Congress Hotel Prague ****

Předběžná témata pro desátý ročník kolokvia:
State of the art | Highlights from the 2019 Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco | onkogynekologie | karcinom plic
karcinom prsu | nádory gastrointestinálního traktu | imunoterapie
nádory genitourinárního traktu

Také v roce 2019 bude možnost aktivní účasti v rámci paralelní lékařské a posterové sekce.

PARALELNÍ LÉKAŘSKÁ SEKCE 25. 1. 2019 bude probíhat v dopoledních hodinách. Určena bude k prezentaci o preklinickém výzkumu onkologických onemocnění a nových postupů onkologické léčby.

Hlavním jednacím jazykem je čeština. Pro účastníky odborné lékařské sekce bude zajištěno **oboustranné simultánní tlumočení** (čeština, angličtina).

Více informací na www.pragueonco.cz



we make media

POŘADATEL A ORGANIZÁTOR KOLOKVIA
We Make Media, s. r. o. / tel.: +420 778 476 475
e-mail: info@pragueonco.cz / www.pragueonco.cz

DIAMANTOVÝ PARTNER



Meta-Analysis of *BRCA1* Polymorphisms and Breast Cancer Susceptibility

Metaanalýza polymorfizmů v *BRCA1* a náchylnost k nádorům prsu

Ghafouri-Fard S., Dianatpour A., Faramarzi S.

Department of Medical Genetics, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Summary

Background: *BRCA1* codes for a tumor suppressor protein involved in DNA repair. Based on the role of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the modification of gene expression and function and the existence of certain SNPs within 3'-untranslated region of *BRCA1* with the ability to change binding sites for miRNAs, several association studies have been designed to explore the significance of SNPs within *BRCA1* gene in conferring breast cancer (BC) risk. This study aims to assess the relationship between *BRCA1* SNPs and BC using meta-analysis. **Aim:** To conduct a meta-analysis for retrieving case-control studies on the associations between the rs11655505, rs1799966, rs3737559, rs1799950, rs799917 and rs16941 *BRCA1* polymorphisms and BC. The pooled odds ratios and its 95% confidence intervals were measured using fixed and random model to define the association between these polymorphisms and BC risk. **Conclusion:** No significant association was found for any of these polymorphisms and BC risk in the allelic, homozygote, dominant or recessive models. Overall, our study implies that the mentioned polymorphisms are not associated with BC risk. However, our study did not exclude the possible contribution of other SNPs within this gene in BC nor substantial contribution of multiple variants within this gene in conferring BC risk.

Key words

BRCA1 – breast cancer – meta-analysis

Souhrn

Východiska: *BRCA1* kóduje nádorově supresorový protein, který je zapojen do DNA oprav. Na základě role jednonukleotidových polymorfizmů (SNPs) v modifikaci genové exprese a funkce a existence některých SNP v 3'-nepřekládané oblasti genu *BRCA1* se schopností změny vazebných míst pro miRNA bylo publikováno několik asociačních studií za účelem zjištění významu SNP v oblasti genu *BRCA1* ve srovnání s rizikem nádoru prsu (BC). Tato studie se zaměřila na zjištění vztahu mezi SNP v *BRCA1* a BC při použití metaanalýzy. **Cíl:** Provést metaanalýzu ze studií, které se zaměřily na asociaci mezi *BRCA1* polymorfizmy rs11655505, rs1799966, rs3737559, rs1799950, rs799917 a rs16941 a BC. Sloučené poměry pravděpodobnosti a intervaly spolehlivosti na hladině 95 % byly měřeny za použití pevného a náhodného modelu za účelem definovat souvislost mezi těmito polymorfizmy a rizikem BC. **Závěr:** U žádného z těchto polymorfizmů nebylo nalezeno žádné významné spojení v alelických, homozygotních, dominantních nebo recesivních modelech s rizikem BC. Celkově naše studie naznačuje, že zmíněné polymorfizmy nejsou spojeny s rizikem BC. Nicméně naše studie nevyklučovala ani možný přínos jiných SNP v tomto genu v BC ani významný přínos více variant v rámci tohoto genu při určování rizik BC.

Klíčová slova

BRCA1 – nádory prsu – metaanalýza

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.



Soudeh Ghafouri-Fard, MD, PhD
Department of Medical Genetics
Shahid Beheshti University
of Medical Sciences
Bldg No.2 SBUMS
Arabi Ave, Daneshjoo Blvd, Velenjak
Tehran, Iran
e-mail: s.ghafourifard@sbmu.ac.ir

Submitted/Obdrženo: 21. 5. 2018

Accepted/Přijato: 27. 6. 2018

doi: 10.14735/amko2018330

Introduction

Breast cancer (BC) as the most common malignancy among women is associated with high mortality and morbidity [1]. Several susceptibility loci have been detected for this disorder [2–4]. *BRCA1*, located on chromosome 17q21, has been the first cancer susceptibility gene detected through a linkage study in families with early onset of the disease [5]. *BRCA1* gene as a prototype of tumor suppressor genes participates in protection of intact chromosome structure [6]. Highly penetrant variants of this gene explain less than 20% of the genetic risk of BC [7]. The polygenic model for BC emphasizes the existence of numerous low penetrance high risk alleles that totally confer BC risk [8]. Consequently, more common variants in *BRCA1* might also been associated with BC risk [8]. Considering the role of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in modification of gene expression and function and the existence of certain SNPs within 3'-untranslated region of *BRCA1* with the ability to change binding sites for microRNAs (miRNAs), several association studies have been designed to explore the significance of SNPs within the *BRCA1* gene in conferring BC risk [9–11]. However, discrepancies have been detected in the results of such studies, which can be attributed to the heterogeneity of patients' samples,

small sample sizes and ethnic origin of patients. Consequently, we conducted a systematic search and meta-analysis to reach a more accurate answer to the question regarding the extent of the contribution of *BRCA1* genomic variants in BC susceptibility.

Methods

Search for relevant articles

To find suitable studies for the present meta-analysis, we searched in the PubMed, Google Scholar, EMBASE and Web of Science databases until January 2018 using the following key words – 'breast cancer' or 'breast tumor' with '*BRCA1* gene polymorphism' or '*BRCA1* gene single nucleotide polymorphism' or '*BRCA1* gene SNPs' or '*BRCA1* gene SNP'. Besides, the articles were filtered with the terms 'rs11655505' or 'rs1799966' or 'rs3737559' or 'rs1799950' or 'rs799917' or 'rs16941'. We confined searches to full English articles. The collected studies were entered in the meta-analysis if a) the study provided association between the *BRCA1* genetic polymorphisms and the susceptibility to BC, b) the study was designed as a case-control study, c) genotype/allele data of the polymorphism(s) were provided in the study. Case reports, editorials and cell culture experiments were excluded from the meta-analysis. Schema 1 shows the process of selection of studies for inclusion in the meta-analysis.

Data extraction

All manuscripts were evaluated by two authors (Dianatpour A. and Faramarzi S.) according to the inclusion and exclusion criteria. The first author's name, year of publication, ethnicity of study participants, source of DNA (blood or breast tissue) used for SNP genotyping, total number of cases and controls and genotype distribution were collected. The studies were scored based on the Newcastle-Ottawa scale (NOS), [12] and those with NOS scores more than 6 were chosen for Hardy-Weinberg equilibrium (HWE) analysis.

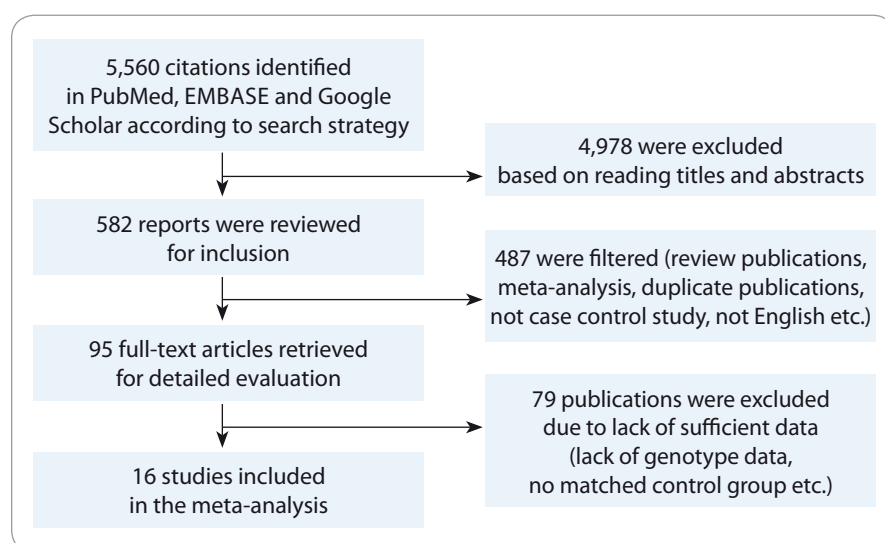
Statistical analysis

The analyses were carried out in SPSS version 20 (IBM Analytics, USA) and RevMan version 5.3. The association between *BRCA1* polymorphism (rs11655505, rs1799966, rs3737559, rs1799950, rs799917 and rs16941), and susceptibility of BC was assessed from the case-control studies through evaluation of odds ratios and 95% confidence intervals (CI). Moreover, we computed the pooled odds ratios and CIs for each SNP and assessed their significance of association with BC risk using P values in four genetic models including allelic (wild type (W) vs. minor (M)), homozygote (WW vs. MM), dominant (WW+WM vs. MM) and recessive (WW vs. WM+MM). Chi-square based Q statistic test and I^2 statistics were applied for assessment of the heterogeneity between the selected studies. Based on the value of I^2 , the random-effects (DerSimonian and Laird's method) or fixed effects model were applied. The results were demonstrated as forest and funnel plots, which show the association of *BRCA1* genetic polymorphisms with BC and the possible existence of publication bias in the meta-analysis, respectively (Tab. 1).

Results

Features of studies included in the meta-analysis

After initial screening of relevant publications, 95 full text original researches were found. After exclusion of papers with insufficient genotype data and matched control groups, 16 studies remained.

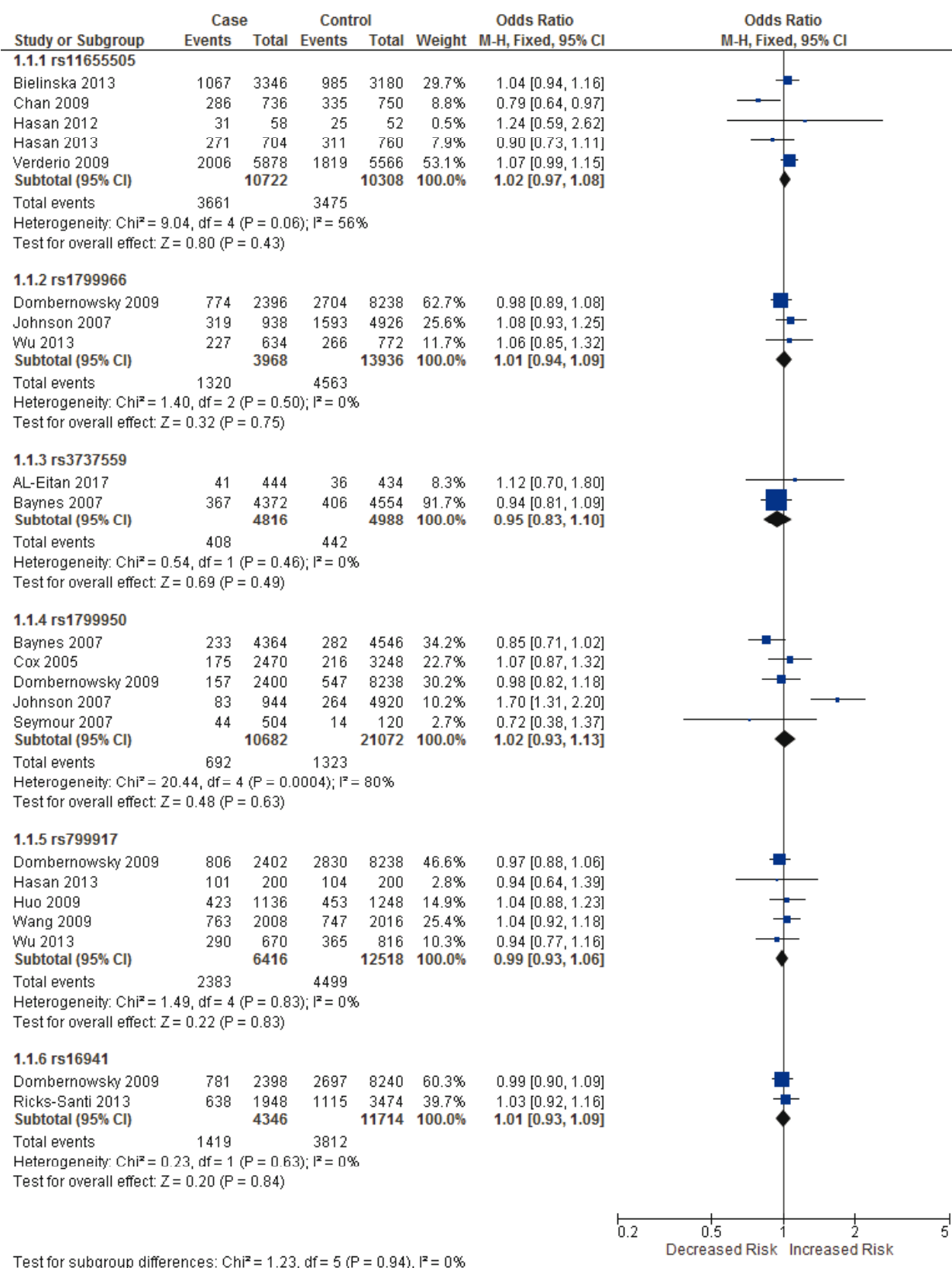


Schema 1. A systematic flow chart demonstrating the course of selection of articles for this meta-analysis.

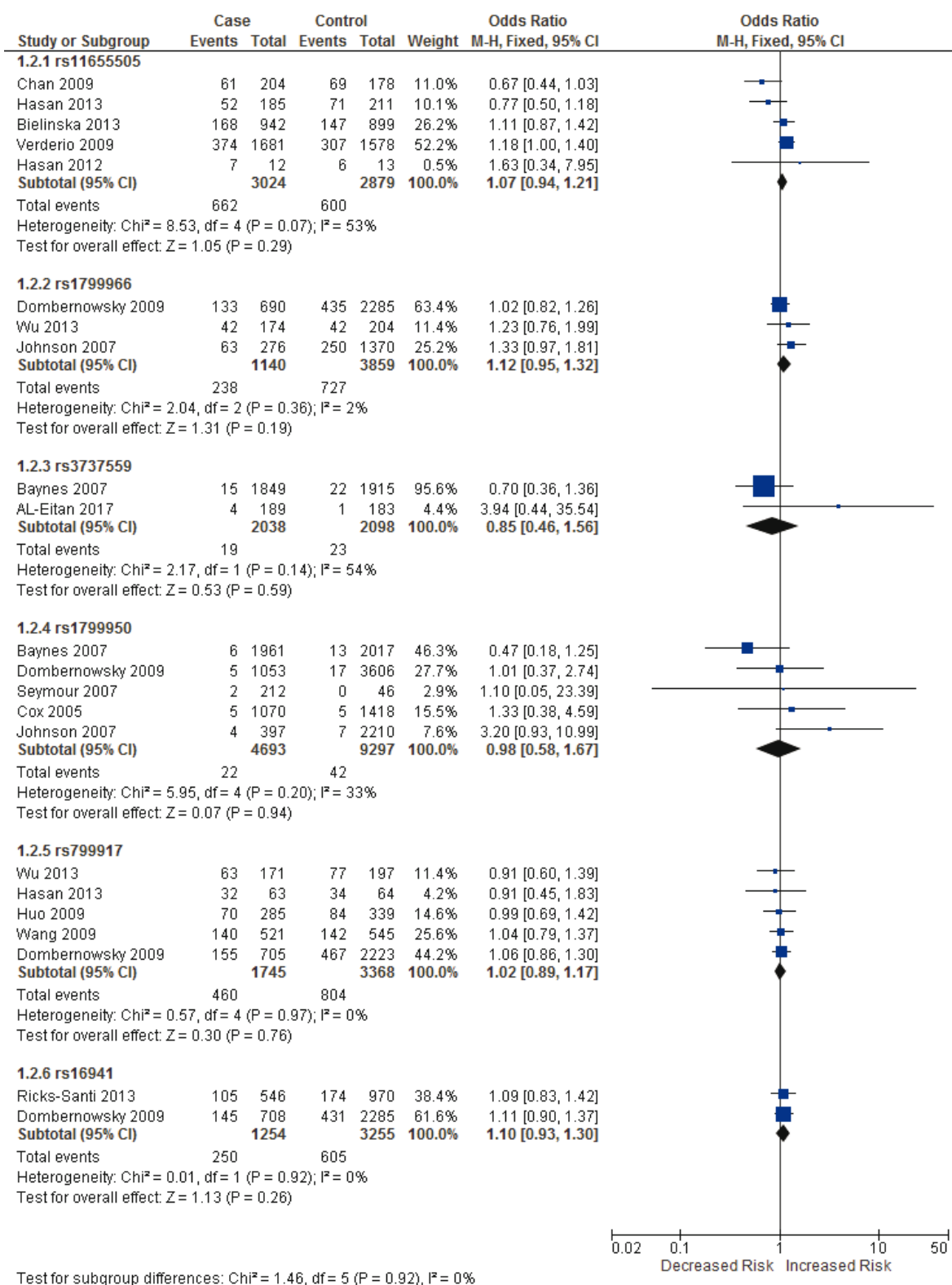
Tab. 1. Association between the individual study characteristics and *BRCA1* polymorphisms.

First author's name	Year	Country	Source of DNA	Ethnicity	No. of cases	No. of controls	Genotype frequency in controls			Genotype frequency in cases			NOS Score	HWE/ Chi-Square
							WW	WM	MM	WW	WM	MM		
rs11655505														
Chan et al.	2009	China	blood	Asian	368	375	109	197	69	143	164	61	7	0.2242/1.48
Verderio et al.	2009	several	blood	several	2,939	2,783	1,271	1,205	307	1,307	1,258	374	8	0.3999/0.71
Hasan et al.	2012	India	tissue	Indo-American	29	26	7	13	6	5	17	7	6	0.9939/5.71
Bielinska et al.	2013	Poland	blood	Polish Caucasian	1,673	1,590	752	691	147	774	731	168	7	0.5149/0.42
Hasan et al.	2013	India	blood	Indo-American	352	380	140	169	71	133	167	52	7	0.1179/2.44
rs1799966														
Johnson et al.	2007	UK	blood	Caucasian	469	2,463	1,120	1,093	250	213	193	63	7	0.4853/0.49
Dombernowsky et al.	2009	Denmark	blood	Caucasian	1,198	4,119	1,850	1,834	435	557	508	133	7	0.5353/0.38
Wu et al.	2013	several	blood	several	317	386	162	182	42	132	143	42	8	0.3885/0.74
rs3737559														
Baynes et al.	2007	UK	blood	–	2,186	2,277	1,893	362	22	1,834	337	15	7	0.3139/1.01
AL-Eitan et al.	2017	Jordan	blood	Arabs	222	217	182	34	1	185	33	4	6	0.6599/0.19
rs1799950														
Cox et al.	2005	USA	blood	–	1,235	1,624	1,413	206	5	1,065	165	5	7	0.3830/0.76
Baynes et al.	2007	UK	blood	–	2,182	2,273	2,004	256	13	1,955	221	6	7	0.1252/2.35
Seymour et al.	2007	Italy	blood	Caucasian	252	60	46	14	0	210	40	2	6	0.3063/1.05
Johnson et al.	2007	UK	blood	Caucasian	472	2,460	2,203	250	7	393	75	4	7	0.9737/0.001
Dombernowsky et al.	2009	Denmark	blood	Caucasian	1,200	4,119	3,589	513	17	1,048	147	5	7	0.7706/0.09
rs799917														
Huo et al.	2009	China	blood	Asian	568	624	255	285	84	215	283	70	7	0.7573/0.09
Dombernowsky et al.	2009	Denmark	blood	Caucasian	1,201	4,119	1,756	1,896	467	550	496	155	7	0.1871/1.74
Wang et al.	2009	China	blood	Asian	1,004	1,008	403	463	142	381	483	140	8	0.6264/0.24
Wu et al.	2013	several	blood	several	335	408	120	211	77	108	164	63	8	0.3535/0.86
Hasan et al.	2013	Saudi Arabia	blood	Arabs	100	100	30	36	34	31	37	32	7	0.0053/7.77
rs16941														
Dombernowsky et al.	2009	Denmark	blood	Caucasian	1,199	4,120	1,854	1,835	431	563	491	145	7	0.4630/0.54
Ricks-Santi et al.	2013	USA	blood	Caucasian	974	1,737	796	767	174	441	428	105	6	0.5871/0.29

NOS – Newcastle-Ottawa scale, HWE – Hardy-Weinberg equilibrium

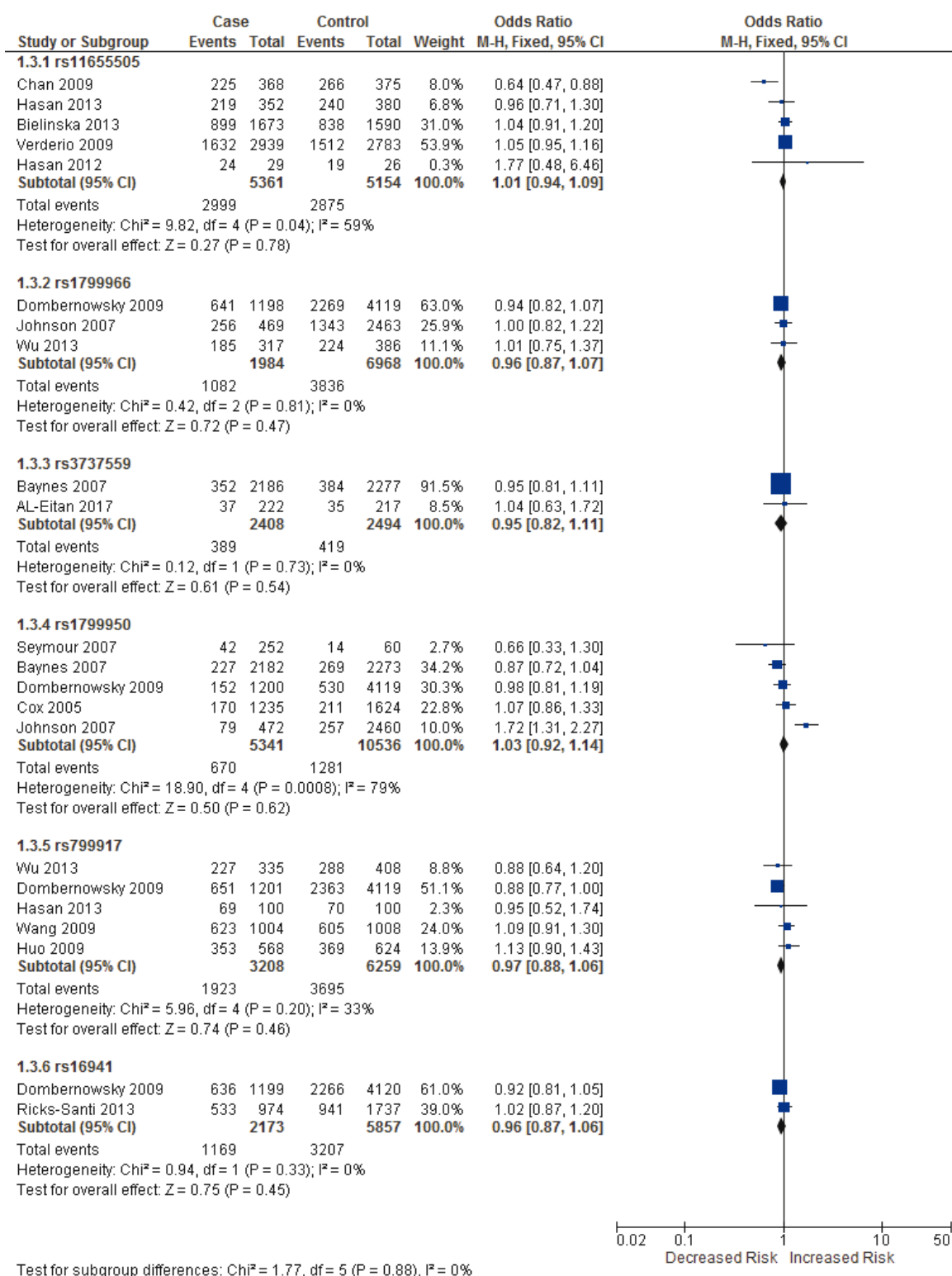


Graph 1. Forest plot of the risk for *BRCA1* polymorphisms in allelic model. The error bars indicate 95% CI. Solid squares represent each study in the meta-analysis. Solid diamonds represent pooled OR.
CI – confidence interval, OR – odds ratio, M-H – Mantel-Haenszel method



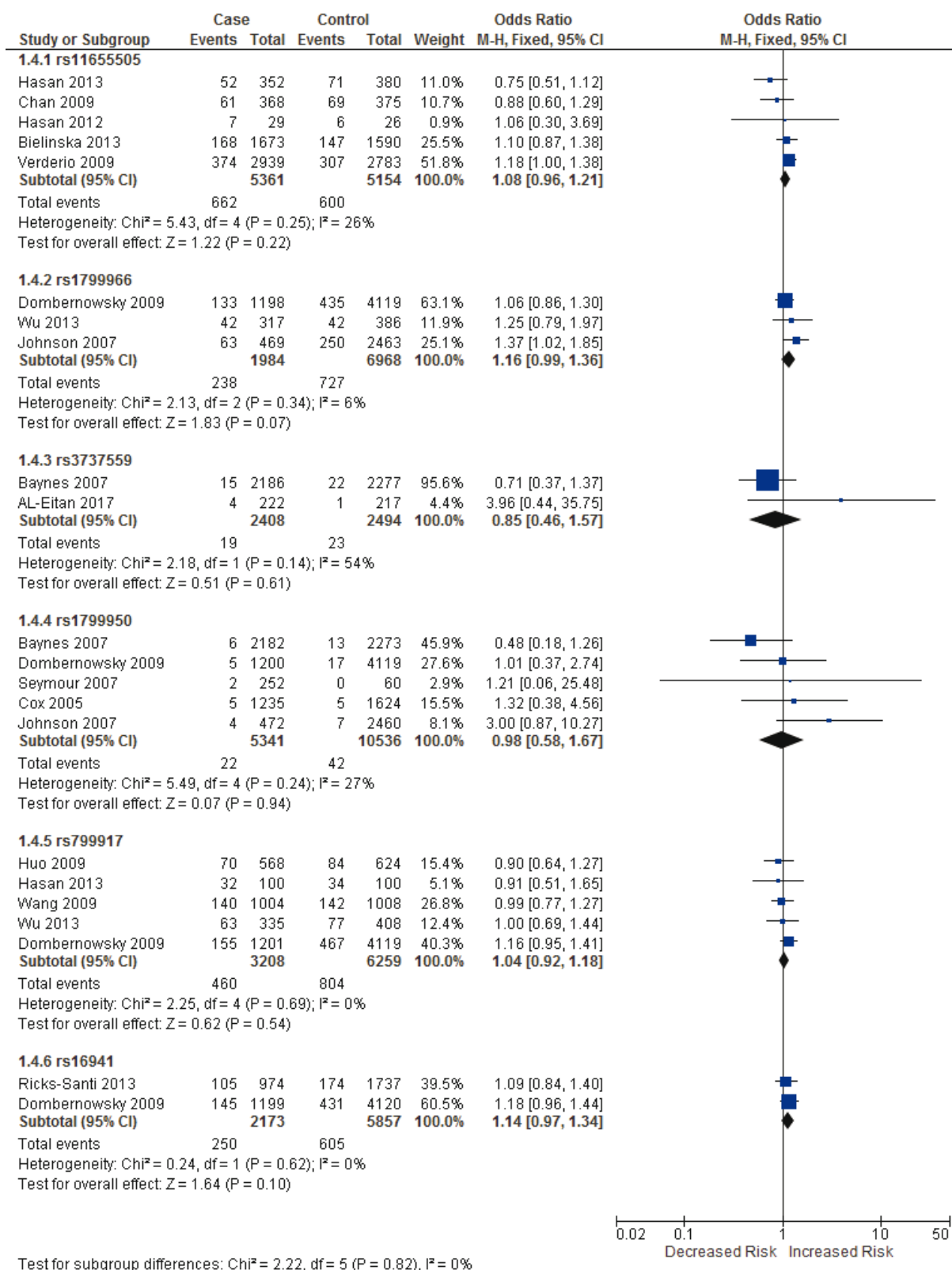
Graph 2. Forest plot of the risk for BRCA1 polymorphisms in homozygote model. The error bars indicate 95% CI. Solid squares represent each study in the meta-analysis. Solid diamonds represent pooled OR.

CI – confidence interval, OR – odds ratio, M-H – Mantel-Haenszel method



Graph 3. Forest plot of the risk for *BRCA1* polymorphisms in dominant model. The error bars indicate 95% CI. Solid squares represent each study in the meta-analysis. Solid diamonds represent pooled OR.

CI – confidence interval, OR – odds ratio, M-H – Mantel-Haenszel method



Graph 4. Forest plot of the risk for *BRCA1* polymorphisms in recessive model. The error bars indicate 95% CI. Solid squares represent each study in the meta-analysis. Solid diamonds represent pooled OR.

CI – confidence interval, OR – odds ratio, M-H – Mantel-Haenszel method.

These studies had NOS scores of 6 to 9 and assessed rs11655505 [9,13–16], rs1799966 [4,8,17], rs3737559 [10,18], rs1799950 [8,10,17,19,20], rs799917 [4,17,21–23] or rs16941 [17,24]. Assessment of genotype distribution in control groups of all included researches showed their compliance with HWE. Tab. 1 shows the detailed information of included studies, such as first author's name, year of publication, ethnicity and genotype in the cases and controls in addition to the NOS score, chi-square and HWE P values.

Assessment of association between SNPs and BC risk

None of the assessed SNPs were associated with BC risk in any of allelic, homozygote, dominant or recessive models (Graph 1–4). Besides, the funnel plots were depicted to evaluate the presence of publication bias in the meta-analysis of the mentioned SNPs in 4 genetic models. The overall results of the funnel plot showed fairly symmetrical shapes implying low probability of publication bias.

Discussion

Up to now, several BC predisposition factors including SNPs have been identified with either single-locus or epistatic effects which might be applied for BC risk assessment. Numerous strategies have been suggested to enhance accuracy of risk prediction programs with the hope of inclusion of informative SNPs in population-based risk screening programs [5]. Among putative informative SNPs for such programs are SNPs located in genes with significant role in BC. BRCA1 as the most significant genetic risk factor for BC is a tumor suppressor gene involved in various cellular processes, such as maintenance of X chromosome inactivation as well as the DNA damage response [25]. Other genes implicated in the repair of DNA double strand breaks are also associated with BC risk [4]. Previous studies have assessed the association of BRCA1 SNPs with BC risk in distinct ethnic groups. In the present meta-analysis, we evaluated associations between six *BRCA1* SNPs

(rs11655505, rs1799966, rs3737559, rs1799950, rs799917 and rs16941) and BC risk using the pooled data of these publications. None of these SNPs resides in a known functional domain of BRCA1. Moreover, online tools for evaluation of the functional importance of missense variants, such as Align-GVGD and SIFT, have predicted them to be benign variants according to the low degree of conservation during evolution and minor biochemical alterations between the reference and variant amino acid [26]. The rs11655505 (c.-2265C>T) is located in the promoter region of *BRCA1* gene and enhances promoter activity [15]. The CT genotype of this SNP has been associated with decreased expression of BRCA1 [16]. The rs1799966 (c.4837A>G (p.Ser1613Gly)) is a missense variant classified as a benign variant by expert panel. The rs3737559 (c.4357+117G>A) is an intronic variant located in IVS13. The rs1799950 (c.1067A>G (p.Gln356Arg)) and the rs799917 (c.2612C>G (p.Pro871Arg)) are other missense variants classified as benign by expert panel. The rs16941 (c.3113A>G (p.Glu1038Gly)) is a missense variant with conflicting interpretations of pathogenicity.

We demonstrated lack of association between 6 SNPs within *BRCA1* gene and BC risk. The heterogeneity analysis showed the I^2 values very small for rs1799966, rs799917 and rs16941 in all the genetic models, implying lack heterogeneity in these SNPs with BC risk. In addition, I^2 values for rs3737559 were zero in allelic and dominant models. However, for the other two SNPs (rs11655505 and rs1799950), I^2 values show the inconsistency between studies included in the meta-analysis. In addition to such heterogeneity, there were some other limitations in our study, including lack of ethnicity-based analysis and exclusion of studies written in other languages. In addition, we did not assess BC patients based on the molecular subtypes or environmental factors. However, the stringent quality check of included studies enhanced the reliability of our results.

Our study did not exclude the possible contribution of other SNPs within this gene in BC nor substantial contribution

of multiple variants within this gene in conferring BC risk. Evidence supporting the second possibility originated from a genome-wide association study in BC patients, which showed that single influence of most of these risk alleles were imperceptibly small. However, the risk conferred by multiple variants was significant suggesting consideration of a risk score through integration of a properly weighted calculation of all possibly functional variants within *BRCA1* and other genes [8].

Conclusion

The assessed SNPs within *BRCA1* gene are not associated with BC risk. Future studies with larger sample sizes in different ethnic populations and in distinct molecular subtypes of BC are needed to define the association of other SNPs in *BRCA1* gene with BC risk.

References

1. Seifi-Alan M, Shamsi R, Ghafouri-Fard S et al. Expression analysis of two cancer-testis genes, FBXO39 and TDRD4, in breast cancer tissues and cell lines. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 14(11): 6625–6629.
2. Khorshidi HR, Taheri M, Noroozi R et al. ANRIL genetic variants in Iranian breast cancer patients. *Cell J* 2017; 19 (Suppl 1): 72–78. doi: 10.22074/cellj.2017.4496.
3. Khorshidi HR, Taheri M, Noroozi R et al. Investigation of the association of HOTAIR single nucleotide polymorphisms and risk of breast cancer in an Iranian population. *Iran J Cancer Prev* 2017; 10(5): e7498.
4. Wu HC, Delgado-Cruzata L, Machella N et al. DNA double-strand break repair genotype and phenotype and breast cancer risk within sisters from the New York site of the Breast Cancer Family Registry (BCFR). *Cancer Cause Control* 2013; 24(12): 2157–2168. doi: 10.1007/s10552-013-0292-z.
5. Sapkota Y. Germline DNA variations in breast cancer predisposition and prognosis: a systematic review of the literature. *Cytogenet Genome Res* 2014; 144(2): 77–91. doi: 10.1159/000369045.
6. Scully R, Livingston DM. In search of the tumour-suppressor functions of BRCA1 and BRCA2. *Nature* 2000; 408(6811): 429–432. doi: 10.1038/35044000.
7. Easton DF. How many more breast cancer predisposition genes are there? *Breast Cancer Res* 1999; 1(1): 14–17.
8. Johnson N, Fletcher O, Palles C et al. Counting potentially functional variants in BRCA1, BRCA2 and ATM predicts breast cancer susceptibility. *Hum Mol Genet* 2007; 16(9): 1051–1057. doi: 10.1093/hmg/ddm050.
9. Hasan TN, Grace BL, Shafi G et al. rs11655505 (c.-2265 C/T) variant in BRCA1 promoter is not associated with breast cancer risk in south India. *Br J Med Med Res* 2013; 3(1): 153–161. doi: 10.9734/BJMMR/2013/2082.
10. Baynes C, Healey CS, Pooley KA et al. Common variants in the ATM, BRCA1, BRCA2, CHEK2 and TP53 cancer susceptibility genes are unlikely to increase breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 2007; 9(2): R27. doi: 10.1186/bcr1669.
11. Cao JJ, Luo CL, Yan R et al. rs15869 at miRNA binding site in BRCA2 is associated with breast cancer susceptibility.

bility. *Med Oncol* 2016; 33(12): 135. doi: 10.1007/s12032-016-0849-2.

12. Stang A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. *Eur J Epidemiol* 2010; 25(9): 603–605. doi: 10.1007/s10654-010-9491-z.

13. Bielinska B, Gaj P, Kluska A et al. Association of the BRCA1 promoter polymorphism rs11655505 with the risk of familial breast and/or ovarian cancer. *Fam Cancer* 2013; 12(4): 691–698. doi: 10.1007/s10689-013-9647-6.

14. Chan KY, Liu W, Long JR et al. Functional polymorphisms in the BRCA1 promoter influence transcription and are associated with decreased risk for breast cancer in Chinese women. *J Med Genet* 2009; 46(1): 32–39. doi: 10.1136/jmg.2007.057174.

15. Verderio P, Pizzamiglio S, Southey MC et al. A BRCA1 promoter variant (rs11655505) and breast cancer risk. *J Med Genet* 2010; 47(4): 268–270. doi: 10.1136/jmg.2009.073544.

16. Hasan TN, Grace BL, Shafi G et al. Association of BRCA1 promoter methylation with rs11655505

(c.2265C>T) variants and decreased gene expression in sporadic breast cancer. *Clin Transl Oncol* 2013; 15(7): 555–562. doi: 10.1007/s12094-012-0968-y.

17. Dombernowsky SL, Weischer M, Freiberg JJ et al. Missense polymorphisms in BRCA1 and BRCA2 and risk of breast and ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(8): 2339–2342. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0447.

18. Al-Eitan LN, Jamous RI, Khasawneh RH. Candidate gene analysis of breast cancer in the Jordanian population of Arab descent: a case-control study. *Cancer Invest* 2017; 35(4): 256–270. doi: 10.1080/07357907.2017.1289217.

19. Cox DG, Kraft P, Hankinson SE et al. Haplotype analysis of common variants in the BRCA1 gene and risk of sporadic breast cancer. *Breast Cancer Res* 2005; 7(2):R171–R175. doi: 10.1186/bcr973.

20. Seymour LJ, Casadei S, Zampiga V et al. Disease family history and modification of breast cancer risk in common BRCA2 variants. *Oncol Rep* 2008; 19(3): 783–786.

21. Wang Z, Xu Y, Tang J et al. A polymorphism in Werner syndrome gene is associated with breast cancer suscep-

tibility in Chinese women. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 118(1): 169–175. doi: 10.1007/s10549-009-0327-z.

22. Huo X, Lu C, Huang X et al. Polymorphisms in BRCA1, BRCA1-interacting genes and susceptibility of breast cancer in Chinese women. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135(11): 1569–1575. doi: 10.1007/s00432-009-0604-6.

23. Hasan TN, Shafi G, Syed NA et al. Lack of association of BRCA1 and BRCA2 variants with breast cancer in an ethnic population of Saudi Arabia, an emerging high-risk area. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013; 14(10): 5671–5674.

24. Ricks-Santi LJ, Nie J, Marian C et al. BRCA1 polymorphisms and breast cancer epidemiology in the Western New York exposures and breast cancer (WEB) study. *Genet Epidemiol* 2013; 37(5): 504–511. doi: 10.1002/gepi.21730.

25. Jasin M. Homologous repair of DNA damage and tumorigenesis: the BRCA connection. *Oncogene* 2002; 21(58): 8981–8993. doi: 10.1038/sj.onc.1206176.

26. Cox DG, Simard J, Sinnett D et al. Common variants of the BRCA1 wild-type allele modify the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *Hum Mol Genet* 2011; 20(23): 4732–4747. doi: 10.1093/hmg/ddr388.

Význam mutace $BRAF^{V600E}$ v tyreoidální onkologii a možnosti léčebného ovlivnění – aktuální poznatky a výsledky studií

The Significance of $BRAF^{V600E}$ Mutation in Thyroid Cancer in Terms of Novel Targeted Therapies – Overview of Current Knowledge and Studies

Jakubíková I.¹, Gabalec F.¹, Beránek M.², Žák P.¹, Čáp J.¹

¹ IV. interní hematologická klinika LF UK a FN Hradec Králové

² Ústav klinické biochemie a diagnostiky, FN Hradec Králové

Souhrn

Východiska: Papilární karcinom tvoří 80 % všech nádorů štítné žlázy a je zhruba v 50 % spojen s přítomností mutace $BRAF^{V600E}$. Prognostický význam této mutace je předmětem řady diskuzí, nicméně vztah této mutace ke snížené expresi genů zapojených do jodového metabolismu folikulárních buněk je zřejmý. Nález mutovaných variant genu i u některých dediferencovaných či anaplastických nádorů štítné žlázy přináší potenciální selekční výhodu jejich cíleného ovlivnění. **Cíl:** Cílem tohoto přehledového článku je poukázat na význam mutace $BRAF$ u radiojod-refrakterních karcinomů štítné žlázy (radioiodine-refractory thyroid cancer – RR-TC) ve světle nových poznatků z preklinických a klinických studií, které se zabývají testováním různých RAF, MEK inhibitorů a jejich kombinovanou léčbou. **Závěr:** Význam stanovení a detekce $BRAF$ mutace u progredujících RR-TC může do budoucna hrát roli v optimalizaci léčby. V současné době jsou pro tyto pacienty oficiálně schválené pouze multikinázové inhibitory (sorafenib a lenvatinib). Na trhu jsou již ale k dispozici i RAF a MEK inhibitory (vemurafenib, dabrafenib, trametinib), t. č. dostupné pro pacienty s diseminovaným $BRAF$ mutovaným maligním melanomem nebo karcinomem plic. Zásadní výhodou pro karcinomy štítné žlázy se zdá být schopnost RAF a MEK inhibitorů navodit rediferenciaci nádorových buněk a reexpresi genů pro jodový metabolismus. Znovuobnovení citlivosti k léčbě ^{131}I je klíčovým mechanismem pro léčbu radiojod-refrakterních diseminovaných nádorů štítné žlázy.

Klíčová slova

nádory štítné žlázy – $BRAF$ mutace – biologická léčba – inhibitory tyrozinkináz – MEK inhibitory

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Iva Jakubíková

IV. interní hematologická klinika
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: ivajakub@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 4. 6. 2018

Přijato/Accepted: 1. 8. 2018

doi: 10.14735/amko2018339

Summary

Background: About 50% of papillary thyroid cancers, the most common type of all thyroid malignancies, harbor the *BRAF*^{V600E} mutation. The prognostic value of this mutation is still under debate, but according to many studies, the *BRAF* mutation significantly downregulates genes involved in the iodine metabolism of tumor follicular cells. This mutation can be also found in some dedifferentiated and anaplastic thyroid cancers, which raises the issue of the selective advantage of novel targeted therapies. **Aim:** The aim of this review is to discuss the significance of the *BRAF* mutation mostly in radioiodine-refractory thyroid cancers (RR-TC) with respect to recent preclinical and clinical studies reporting the results of different RAF and MEK inhibitors. **Conclusions:** *BRAF* mutation detection in progressive RR-TC could play a role in decision-making of targeted therapies in the near future. So far, only multi-kinase inhibitors (sorafenib and lenvatinib) are legally accepted. On the other hand, for patients with disseminated *BRAF* mutant malignant melanoma or lung cancer, selective treatments with RAF and MEK inhibitors (vemurafenib, dabrafenib, and trametinib) are available. A crucial advantage of these inhibitors in the treatment of thyroid cancer is their ability to restore expression of the genes involved in iodine metabolism in cancer cells that have lost this ability, thus opening the door for radioiodine treatment again.

Key words

thyroid cancer – *BRAF* mutation – biological therapy – tyrosine kinase inhibitor – MEK inhibitor

Úvod

Nádory štítné žlázy (thyroid cancer – TC) patří mezi nejčastější endokrinní malignity a jejich incidence každoročně narůstá, zejména v důsledku časného zachytu raných stadií. Dominantní zastoupení dle histologie tvoří diferencované karcinomy papilární (papillary thyroid cancer – PTC) a folikulární (follicular thyroid cancer – FTC), které jsou ve většině případů dobře léčitelné pomocí operace na štítné žláze aplikací radiojodu v kombinaci se supresní terapií levothyroxinem, čímž je dosaženo 10leté doby přežití v 90 % případů. Některé diferencované karcinomy mají tendenci perzistovat nebo se vracet, zakládat lokoregionální či vzdálené metastázy a přestat být ovlivnitelné podáním radiojodu. Pro pacienty s radiojod-refraktérním diferencovaným karcinomem štítné žlázy (radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer – RR-DTC) je 10letá doba přežití 10 % od diagnózy metastatické diseminace. Pro případy těchto agresivních progredujících RR-DTC, které nelze adekvátně chirurgicky ošetřit, jsme byli řadu let odkázáni na externí radioterapii, metody radiofrekvenčních ablací či podávání cytostatik, jejichž účinnost byla sporná a často zatížená řadou nežádoucích účinků [1]. S pokrokem molekulární genetiky byly rozklíčovány stěžejní signální dráhy MAPK (mitogen-activated protein kinase) a PI3K/AKT a klíčové genetické změny, např. *BRAF* a *RAS* mutace, genetické přestavby *RET/PTC*, jejichž aktivace vede ke vzniku diferen-

covaných nádorů štítné žlázy (differentiated thyroid cancer – DTC). Objasňují se také mechanismy vedoucí k dediferenciaci až progresi do anaplastického karcinomu štítné žlázy (anaplastic thyroid cancer – ATC), kde medián přežití je 6 měsíců. V posledních letech byly pro léčbu RR-DTC americkým Úřadem pro kontrolu potravin a léčiv (Food and Drug Administration – FDA) schváleny dva preparáty na bázi tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) – sorafenib a lenvatinib. Jejich účinek oproti placebo skupině znamenal pro zhruba dvě třetiny pacientů dosažení parciální remise (PR) či stabilní choroby (stable disease – SD) po dobu několika měsíců. Nicméně řada pacientů pro nežádoucí účinky léčbu přerušila nebo ukončila. Obecně cytostatický efekt TKI je zatížen rizikem relapsu a progresi nádorů po jejich vysazení či nastartování jiné signální dráhy určující mechanismus vzniku rezistence na léčbu. Sorafenib a lenvatinib jsou multikinázové inhibitory, které mají dominantně vliv na angiogenezi a invazivitu nádorů bez ohledu na genetický podklad. V současné onkologii se začíná razit interindividuální přístup, který je založen na cílené terapii dle genetického profilu konkrétního nádoru. Recentní studie poukazují na dominantní zastoupení mutace *BRAF*^{V600E} u papilárních karcinomů i s přesahem k ATC a začínají poskytovat výsledky o efektu RAF/MEK – cílených inhibitorů. Cílem tohoto článku je poukázat na význam a léčebné perspektivy *BRAF* mutovaných TC.

BRAF mutace

V patogenezi nádorů je zásadní aktivace mutací v tzv. driver onkogenech. Až 75 % mutací postihuje kontrolní geny v MAPK signální dráze a dále dráhu PI3K/AKT/mTOR (phosphatidylinositol 3-kinase/v-akt murine thymoma viral oncogene homolog 1/mammalian target of rapamycin). Mutace vedou většinou ke konstitutivní aktivaci příslušné signální dráhy a jejímu trvalému spuštění, což vede k deregulaci buněčné smrti, proliferace či diferenciaci. *BRAF* (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) protoonkogen vede k expresi cytoplazmatické serin/threoninové *BRAF* kinázy, která je nejpotentnějším stimulantem navazující MEK kinázy a fosforylaci ERK v rámci MAPK dráhy. *BRAF* mutace je hojně zastoupenou mutací u řady malignit, je přítomna v 8 % všech solidních nádorů. Dominantně je zastoupena až v 60 % maligních melanomů (MM), ve 40 % TC a dále v 10 % ovariálních či kolorektálních karcinomů apod. Nejčastější z *BRAF* mutací je V600E, která vzniká záměnou aminokyseliny glutamátu za valin na pozici 600 (odvozeno na základě záměny thyminu za adenin v nukleotidu 1799) [2]. *BRAF* mutace je uznanou nejčastější „starter“ mutací u PTC-like TC a se svojí 100% pozitivní prediktivní hodnotou pro tento karcinom má své opodstatnění jako screeningový marker malignity u tenkojehlových aspirací z uzlů štítné žlázy, kde jejich biologická podstata na základě cytologie není jednoznačná [3]. Prognostický význam *BRAF* mutace je kontroverzní.

Některé studie poukazují na vztah *BRAF* mutace k rizikovým faktorům (např. vyšší věk, velikost tumoru, pokročilý staging, extratyreoidální invaze, postižení lymfatických uzlin), dále pak na vztah k perzistenci a rekurenci u DTC a celkově horší prognóze [4–6]. Jiné studie tato fakta vyvracejí [7–9]. Nicméně mutace *BRAF*^{V600E} bývá hojněji zastoupena u histologicky agresivnějších podtypů papilárního karcinomu, kterými je např. tall cell varianta nebo hobnail varianta. Dále bylo prokázáno, že *BRAF*^{V600E} mutace výrazně snižuje expresi genů zapojených do utilizace jodu, např. gen pro jodový symportér (natrium iodine symporter – NIS), tyreoidální peroxidázu (TPO), tyreoglobulin (Tg), což může komplikovat léčbu radiojodem. Kromě poruchy utility jodu se zdá, že *BRAF* mutace dokáže pomocí konstitutivního zapnutí MAPK dráhy aktivovat též transformující růstový faktor β (transforming growth factor – TGF β), který podporuje získání invazivních vlastností na základě aktivace epiteliálně-mezenchymálního posunu [10–12].

Na základě analýz, při nichž diferencované *BRAF* mutované TC přecházejí do dediferencovaných forem, či na základě analýzy ATC dochází k aktivaci dalších signálních drah, např. β kateninové dráhy (mutace *CTNNB1*), PI3 kinázové dráhy (*RAS*, *PIK3CA* mutace), alterací na úrovni tumor supresorového genu *TP53* či *PTEN* nebo afekcí telomeráz cestou mutací v promotoru *TERT* genu. Radiojod-avidní metastatické DTC obsahují spíše *RAS* mutace oproti RR-DTC, kde je častěji zastoupena *BRAF* mutace, zejména pak u nádorů FDG (fluor-2-deoxy-L-glukosa) PET (pozitronová emisní tomografie) pozitivních. Dále bylo zjištěno, že primární nádory nesoucí driver mutaci *BRAF* mají tendenci si ji udržet i ve svých metastázách [13–18].

Studie na nádorových buněčných liniích či myších modelech poukazují na perspektivy vyvíjených léků, které zasahují do alterovaných signálních drah. Jedná se jednak o TKI inhibitory, dále cílené RAF inhibitory, PI3K inhibitory, MEK inhibitory a další imunomodulační sloučeniny. Kapitoulou samou pro sebe je možnost ovlivnění epigenetických změn na úrovni DNA acetylace histonů či miRNA.

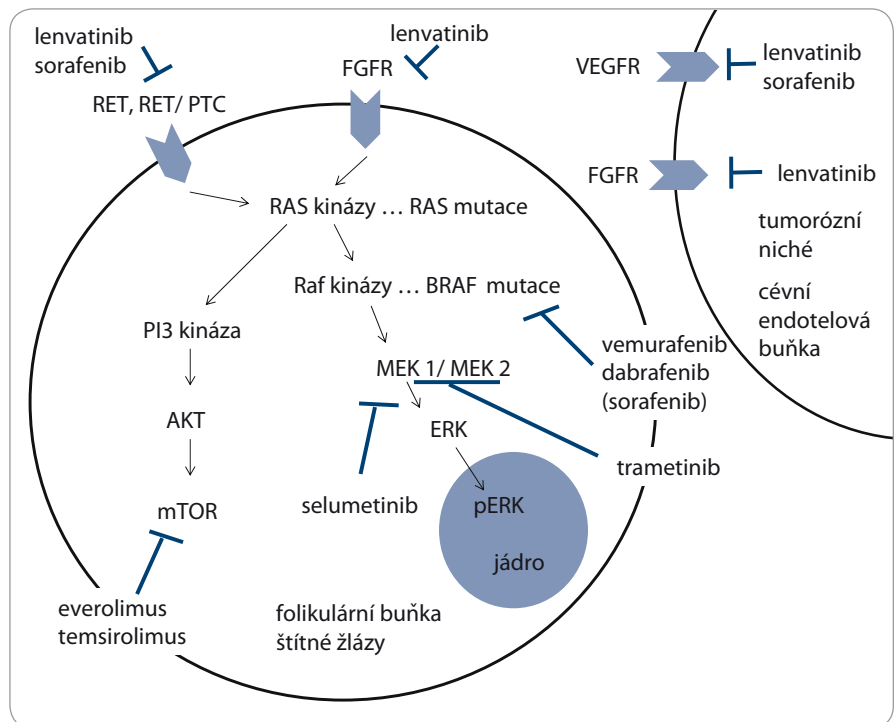


Schéma 1. Přehled základních signálních drah MAPK a PI3K/AKT/mTOR a jejich kontrolních bodů se schematickým náznakem cílů jednotlivých inhibitorů využívaných v biologické léčbě [35].

VEGFR – receptor pro vaskulární endotelový růstový faktor, FGFR – receptor pro fibroblastový růstový faktor

Konkrétně pro *BRAF*^{V600E} mutované TC se jeví slibně cílená biologická léčba RAF a MEK inhibitory. Efekt těchto molekul na poli cytotoxického efektu až po rediferenciaci si ukážeme v následujícím přehledu preklinických a klinických studií. V textu probírané signální dráhy a cíle biologické léčby shrnuje schéma 1.

Preklinické studie

Zajímavá studie od ElMokh et al [19] na buněčných liniích (8505c, OCUT-2, SW1736) a myším mutovaným modelem *BRAF*^{V600E} a *PIK3CA*^{H1047R} podala svědectví o progresi PTC směrem k ATC. Ve studii byl použit MEK1/2 inhibitor PD-325901 a PI3-kinázový inhibitor GDC-0491. Na buněčných liniích, které všechny byly *BRAF* mutované (linie 8505c navíc s *TP53* mutací a OCUT-2 linie navíc s *PIK3CA* mutací), byl zaznamenán signifikantní antiproliferační efekt, indukováno zastavení G1 buněčného cyklu i apoptóza. Dominantní byl efekt MEK inhibitoru, který byl synergisticky potencován PI3 inhibitorem. Na úrovni myšího modelu po aktivaci tamoxife-

nem do 3 měsíců myši vyvinuly agresivní PTC-ATC tumory. Ve 2. měsíci započatá léčba pomocí GDC-0491 vedla k 20% zmenšení nádorů během 6 týdnů, u PD-325901 k 40% zmenšení a v kombinované léčbě oběma inhibitory k 60% redukci. Navíc myší nádory na léčbě MEK inhibitorem vykazovaly známky rediferenciace, vč. reexprese NIS transportéru, receptoru tyreostimulačního hormonu, tyreoglobulinu, tyreoidální peroxidázy apod. Na druhou stranu po ukončení inhibitorové léčby došlo k opětovnému nádorovému bujení. Duální inhibice dvou majoritních drah u agresivních forem TC (RAF-MEK-ERK a PI3-AKT-mTOR) tak má své opodstatnění.

Studie Nagarajaha et al [20] testovala efekt MEK inhibitorů na poli rediferenciace pomocí ¹²⁴I PET/CT. Na myším modelu *TPO-Cre LSL-BRAF*^{V600E} byly testovány inhibitory CKI (CH 5126766) a selumetinib. Zde je vhodné poznamenat, že selumetinib je MEK 1 inhibitor a CKI duální inhibitor RAF/MEK 1,2. Po 8 dnech léčby oba inhibitory zvýšily vychytávání ¹²⁴I, nicméně CKI 2x více než selumeti-

Tab. 1. Přehled aktuálních RAF a MEK inhibitorů používaných v klinické praxi.

Název dle účinné látky	Inhibitor	Dávkování
vemurafenib	<i>BRAF</i> ^{V600E} kinázy	960 mg 2× denně
dabrafenib	<i>BRAF</i> ^{V600E} /K kinázy	150 mg 2× denně
trametinib	MEK 1 a 2 kinázy	2 mg denně
cobimetinib	MEK 1 kinázy	60 mg denně
selumetinib	MEK 1 kinázy	fáze III klinického testování

nib. Dále byla myším aplikována kurativní dávka ¹³¹I. CKI inhibitor dosáhl překvapivého výsledku, po 24 týdnech od podání ¹³¹I dle histologie došlo k totální regresi malignity oproti předlčení selumetinibem, kde PTC perzistoval. Dále tato studie poukázala, že protrahovaná léčba MEK inhibitorem nevede k potenciaci vychytávání radiojodu. Velmi perspektivní duální RAF/MEK 1,2 inhibitor CH 5126766 je zatím ve fázi I klinického hodnocení [21].

Ve studii od Kurata et al [22] byly na lidských ATC nádorových liniích testovány *BRAF* inhibitor dabrafenib a MEK1/2 inhibitor trametinib, které jsou v současné době již FDA schválenými preparáty pro léčbu diseminovaného MM. Lidské ATC linie obsahovaly *BRAF*, *NRAS* a *PIK3CA* mutace. Oba inhibitory vedly k downregulaci MEK/ERK fosforylace a k navození G0/1 buněčné fáze (cell cycle arrest), čímž bylo dosaženo cytostatického efektu. Nicméně *NRAS* mutované nádory při léčbě dabrafenibem mají tendenci obejít RAF kinázu, což vede k aktivaci MEK/ERK dráhy. Tento únikový mechanismus je v některých případech příčinou selhání úvodní léčby MM dabrafenibem. Proto se zdá být efektivnější zahajovat léčbu rovnou MEK inhibitorem. Nicméně i v této studii byla prokázána potenciace efektu a synergní účinek dabrafenibu s trametinibem.

Na preklinické úrovni byl ve studii od Weie et al [23] na *BRAF* mutovaných nádorových liniích DTC popsán účinek nového pan-RAF inhibitoru LY3009120, který byl účinný i na vemurafenib rezistentní linie a vedl nejen k zastavení buněčného cyklu, ale i k buněčné apoptóze. Dále byl otestován účinek obatoclaxu (pan-BCL-2 inhibitor, vede

k inhibici mitochondriální respirace a glykolýzy), který stimuloval buněčnou apoptózu a dokázal potencovat cytotoxický účinek vemurafenibu.

Přehled aktuálních *BRAF* a MEK inhibitorů používaných v klinické fázi/praxi

V současné době se již v klinické praxi používají RAF a MEK inhibitory oficiálně schválené FDA pro léčbu metastatického *BRAF*^{V600E}-mutovaného MM a některé v terapii *BRAF*-mutovaného nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC). Jejich přehled shrnuje tab. 1, vč. selumetinibu, který je zatím ve fázi III klinického testování pro léčbu MM a NSCLC. Ve výše uvedených indikacích je již povolena i kombinovaná terapie RAF a MEK inhibitorem.

Biologická léčba pomocí inhibitorů (TKI, RAF, MEK apod.) je značně zatížena jejich toxicitou, pro kterou někteří pacienti musí léčbu redukovat, dočasně či zcela vysadit [24–26]. Nicméně obavy z nárůstu toxicity při kombinované terapii dabrafenibem s trametinibem se nepotvrdily. Ucelený přehled o dalších vyvíjených RAF/MEK inhibitory podává ve svém článku Cheng et al [21]. Nástup farmakorezistence na RAF inhibitory díky zpětné signalizaci přes Cra-RAF-MEK signalizaci se dá efektivně obejít kombinací s MEK inhibitorem, což je značný pokrok. Navíc při monoterapii RAF inhibitory byly zřídka zaznamenány případy kompletní remise (complete remission – CR), což nástup kombinované terapie RAF/MEK inhibitory změnil [27,28]. Na druhou stranu je třeba říci, že stejně jako v případě léčby TKI není přesně defino-

váno, kdy je již vhodné biologickou léčbu zahájit, jak postupovat v dávkování při dosažení CR a jaká je optimální doba podávání inhibitorů (kontinuálně/ v cyklech).

Klinické studie

Léčba agresivních *BRAF* mutovaných melanomů dospěla v posledních letech k průlomům. Pomocí preparátů oficiálně schválených FDA, zejména díky kombinované terapii (dabrafenibu s trametinibem) došlo k celkové odpovědi v 69 % (z toho v 16 % k CR) oproti standardní chemoterapii (celková odpověď 9 %). Z mediánu celkového přežití (overall survival – OS) jsme se posunuli z 11 na 25 měsíců [28]. Tyto úspěchy z léčby MM vedly k testování těchto preparátů na progredujících RR-DTC a na pacientech s ATC.

Ho et al [29] zkoumali efekt selumetinibu v terapii pokročilých radiojod-refrakterních karcinomů štítné žlázy (radioiodine-refractory thyroid cancer – RR-TC) (13 DTC, 7 PDTC – poorly differentiated thyroid cancer), které obsahovaly mutace *BRAF*, *NRAS* i wild type. Dominantně PDTC nádory obsahovaly *NRAS* mutaci. Bylo podáváno 150 mg selumetinibu po 4 týdny a u 8 z 20 pacientů bylo pomocí ¹²⁴I PET/CT dozimetrie dosaženo dostatečné radiorefrakternosti, že jim byla podána kurativní dávka ¹³¹I. Během 6měsíčního sledování bylo dosaženo PR u 5 z nich a SD u 3 pacientů, doprovázené s poklesem sérové hladiny tyreoglobulinu. Všichni tolerovali selumetinib bez nutnosti redukce či předčasného ukončení léčby, toxicita byla nízká (stupeň 1 a 2). V této studii překvapivě lépe zareagovaly všechny *NRAS* mutované PDTC tumory oproti těm *BRAF* mutovaným, což přináší naději i pro pokročilé *NRAS* mutované nádory.

Brose et al [30] ve své studii zatím otestovali vemurafenib na t. č. největším souboru *BRAF*^{V600E} mutovaných radiojod-refrakterních papilárních karcinomech. Bylo podáváno 1 920 mg vemurafenibu denně a minimální medián sledování byl 15 měsíců. Celkem 51 pacientů bylo rozděleno do dvou skupin, skupina 1 (terapeuticky naivní), skupina 2 (předchozí léčba chemoterapií, sorafenibem či jiným TKI). Skupina 1 odpověděla na

léčbu 38,5 % PR, 57,5 % SD, medián PFS (progression-free survival) 18,2 měsíce, doba podávání léku medián 63 týdnů. Skupina 2 ve srovnání dosáhla ve 27 % PR, 64 % SD a medián PFS 8,0 měsíce, doba podávání léku medián 27 týdnů. Monoterapie vemurafenibem byla zatížena vysokým stupněm toxicity (stupeň 3 a 4) u více než 60 % pacientů, obdobně jako to vidáme u pacientů s MM.

Rothenberg et al [31] ve své studii podrobili soubor 10 pacientů s radiojod-refrakterním PTC s *BRAF*^{V600E} mutací léčbě dabrafenibem (300 mg denně po 25–42 dní). U 6 pacientů tumory vykazaly rediferenciaci na ¹³¹I celotělové scintigrafii (4 mCi), poté dostali kuraativní dávku 150 mCi. Po 6měsíčním sledování 2 pacienti dosáhli PR a 4 pacienti SD. Zajímavé je, že majoritně zareagovaly PTC s tall cell variantním histotypem oproti klasickému. V této studii byly též proměřovány hladiny sérového tyreoglobulinu, které spíše po aplikaci ¹³¹I vykazovaly nárůst. Zdá se, že v některých situacích nárůst hladiny tyreoglobulinu nemusí ukazovat pouze na progresi onemocnění, ale i na znovunabytí rediferenciace.

Formou kazuistického sdělení [32] byl publikován případ sekvenčního podání vemurafenibu a dabrafenibu u agresivního *BRAF*^{V600E} mutovaného PTC – tall cell varianta. Počáteční staging nádoru byl T3N1bM1 (plicní mikro-makrometastázy) FDG pozitivní, RAI negativní. Úvodní 3měsíční léčba vemurafenibem vedla k výrazné PR a znovunabytí radiojod-avidity. Po 7 měsících byla léčba ukončena pro toxicitu. Zanedlouho pro progresi choroby byla zahájena léčba dabrafenibem (3 měsíce), který opět navodil radiojod-aviditu na podanou kuraativní dávku ¹³¹I. Další follow-up nebyl zaznamenán.

Zatím jediná studie [33] testovala kombinaci léčby dabrafenibu s trametinibem na souboru *BRAF*^{V600E}-mutovaných ATC. Celkem 16 pacientů různě předléčených užívalo 300 mg dabrafenibu s 2 mg trametinibu denně. Po 12 měsících léčby bylo dosaženo trvání odpovědi v 90 %, PFS u 79 % a OS 80 %. Celkově zareagovalo na léčbu 69 % (z toho 1 případ CR, 10 PR), po oficiálním ukončení studie pokračuje v léčbě 7 pacientů.

Toxicita byla srovnatelná s jinými studiemi. Limitací této studie je, že nebyl podán radiojod a nebyl tím pádem ověřen rediferenční efekt přímo v klinické studii. Nicméně v této studii bylo dosaženo závratného prodloužení přežití pro pacienty s ATC.

Finálně je vhodné shrnout, jakého efektu bylo dosaženo v léčbě RR-DTC pomocí sorafenibu a lenvatinibu, které nadále t. č. zůstávají jedinými oficiálně schválenými preparáty.

Jako první multicentrická, dvojitě zaslepená studie DECISION [25] poukázala na efekt TKI-sorafenibu v léčbě RR-DTC. Medián PFS byl 10,8 měsíce pro sorafenib vs. 5,8 měsíce pro placebo, medián doby sledování byl 16 měsíců. Ve 12 % bylo dosaženo PR, SD si po 6 měsících udrželo 42 %. Medián doby podávání sorafenibu byl 10,6 měsíce. Nežádoucí účinky stupně 3 a vyššího se objevily ve 37 %. V průběhu studie bylo progredujícím pacientům ve větvi placebo dovoleno přejít do větve sorafenib, proto OS nebyla stanovena. Dvojitě zaslepená studie SELECT [26] otestovala efekt lenvatinibu na souboru 261 pacientů vs. 131 pacientů v placebo skupině. Lenvatinib byl podáván v dávce 24 mg ve 28denních cyklech. Medián doby sledování byl 17 měsíců. Medián PFS byl 18,3 měsíce vs. 3,6 měsíce. Odpověď na léčbu byla 63,8 % (4 CR, 165 PR, 60 SD) vs. 1,5 %. OS nebyla zhodnocena s ohledem na přechod některých pacientů z placebo skupiny do otevřené větve s lenvatinibem. Efekt lenvatinibu byl též zaznamenán u nádorů, které podstoupily předchozí kúru sorafenibem. Efekt lenvatinibu byl zaznamenán u různých histotypů (PTC, FTC, PDTC) bez ohledu na status *BRAF*, *NRAS* mutace. S toxicitou stupně 3 a vyššího se setkala 76 % pacientů. Oproti sorafenibu je lenvatinib vzácně zatížen smrtelnými nežádoucími účinky zejména na vrub tromboembolických či krvácivých komplikací. Podíváme-li se na recentně uveřejněnou malou švýcarskou studii s lenvatinibem u RR-DTC [34], tak OS byla 22,7 měsíce, přičemž medián doby zařazení těchto pacientů do této studie trval 11 let s dosažením dobré kvality života, která byla narušena nezanedbatelnou toxicitou TKI.

Závěr

RR-TC vycházející z folikulární buňky jsou špatně ovlivnitelné konvenčními léčebnými metodami a jsou spojeny se značnou mortalitou. Pokroky v molekulární genetice vedou ke vzniku různých preparátů na bázi cílené léčby. Předpokladem nejlepšího efektu je zásah konkrétní alterované signální dráhy a konkrétní mutace vč. zpětnovazebných mechanismů. Obecně hojně zastoupení *BRAF*^{V600E} mutace napříč těmito karcinomy vede k potenciální selekční léčebné výhodě pomocí RAF inhibitorů či kombinované léčbě RAF/MEK inhibitory, jejichž efekt se zdá, že vede k reexpresi NIS, TPO a jiných genů nutných pro efekt léčby radiojodem. Ačkoli bude trvat řadu let, než se u těchto vzácných případů dostaneme na statisticky významné soubory, je vhodné zejména na základě mezinárodní spolupráce pokračovat v těchto klinických studiích. Pro *BRAF* wild type agresivní TC by perspektivy mohla skýtat kombinovaná terapie TKI s MEK inhibitory či v kombinaci s imunomodulační léčbou.

Literatura

1. Tumino D, Frasca F, Newbold K. Updates on the management of advanced, metastatic, and radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Front Endocrinol* 2017; 8: 312. doi: 10.3389/fendo.2017.00312.
2. Arenbergerová M, Puzanov I. Mutace BRAF: nový přístup k cílené léčbě melanomu. *Klin Onkol* 2012; 25(5): 323–328.
3. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM et al. Molecular testing for mutations in improving the fine-needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(6): 2092–2098. doi: 10.1210/jc.2009-0247.
4. Zhang Q, Liu SZ, Guan YX et al. Meta-analyses of association between BRAFV600E mutation and clinicopathological features of papillary thyroid carcinoma. *Cell Physiol Biochem* 2016; 38(2): 763–776. doi: 10.1159/000443032.
5. Xing M. BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12(2): 245–262.
6. Xing M, Alzahrani AS, Carson KA et al. Association between BRAF V600E mutation and recurrence of papillary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(1): 42–50. doi: 10.1200/JCO.2014.56.8253.
7. Dettmer MS, Schmitt A, Steinert H et al. Tall cell papillary thyroid carcinoma: new diagnostic criteria and mutations in BRAF and TERT. *Endocr Relat Cancer* 2015; 22(3): 419–429. doi: 10.1530/ERC-15-0057.
8. Ito Y, Yoshida H, Maruo R et al. BRAF Mutation in papillary thyroid carcinoma in a Japanese population: its lack of correlation with high-risk clinicopathological features and disease-free survival of patients. *Endocr J* 2009; 56(1): 89–97.
9. Sancisi V, Nicoli D, Ragazzi M et al. BRAFV600E mutation does not mean distant metastasis in thyroid papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(9): E1745–E1749. doi: 10.1210/jc.2012-1526.

10. Tavares C, Coelho MJ, Eloy C et al. NIS expression in thyroid tumors, relation with prognosis clinicopathological and molecular features. *Endocr Connect* 2018; 7(1): 78–90. doi: 10.1530/EC-17-0302.
11. Donh H, Shen WZ, Yan YJ et al. Effects of BRAFV600E mutation on Na⁺/I⁻ symporter expression in papillary thyroid carcinoma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* 2016; 36(1): 77–81. doi: 10.1007/s11596-016-1545-3.
12. Knauf JA, Sartor MA, Medvedovic M et al. Progression of BRAF-induced thyroid cancer is associated with epithelial–mesenchymal transition requiring concomitant MAP kinase and TGFβ signaling. *Oncogene* 2011; 30(28): 3153–3162. doi: 10.1038/onc.2011.44.
13. Ludvíková M, Kholová I, Kalfeřt D. Molecular aspects of thyroid tumors with emphasis on microRNA and their clinical implications. *Klin Onkol* 2017; 30(3): 167–174. doi: 10.14735/amko2017167.
14. Penna GC, Vaisman F, Vaisman M et al. Molecular markers involved in tumorigenesis of thyroid carcinoma: focus on aggressive histotypes. *Cytogenet Genome Res* 2016; 150(3–4): 194–207. doi: 10.1159/000456576.
15. Ricarte-Filho JC, Ryder M, Chitale DA et al. Mutational profile of advanced primary and metastatic radioactive iodine-refractory thyroid cancers reveals distinct pathogenetic roles for BRAF, PIK3CA, and AKT1. *Cancer Res* 2009; 69(11): 4885–4893. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-0727.
16. Sabra MM, Dominguez JM, Grewal RK et al. Clinical outcomes and molecular profile of differentiated thyroid cancers with radioiodine-avid distant metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98(5): E829–E836. doi: 10.1210/jc.2012-3933.
17. Durante C, Haddy N, Baudin E et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(8): 2892–2899. doi: 10.1210/jc.2005-2838.
18. Saji M, Ringel MD. The PI3K-Akt-mTOR pathway in initiation and progression of thyroid tumors. *Mol Cell Endocrinol* 2010; 321(1): 20–28. doi: 10.1016/j.mce.2009.10.016.
19. Elmokh O, Ruffieux-Daidié D, Roelli MA et al. Combined MEK and Pi3'-kinase inhibition reveals synergy in targeting thyroid cancer in vitro and in vivo. *Oncotarget* 2017; 8(15): 24604–24620. doi: 10.18632/oncotarget.15599.
20. Nagarajah J, Le M, Knauf JA et al. Sustained ERK inhibition maximizes responses of BraFV600E thyroid cancers to radioiodine. *J Clin Invest* 2016; 126(11): 4119–4124. doi: 10.1172/JCI89067.
21. Cheng Y, Tian H. Current development status of MEK inhibitors. *Molecules* 2017; 22(10): E1551. doi: 10.3390/molecules22101551.
22. Kurata K, Onoda N, Noda S et al. Growth arrest by activated BRAF and MEK inhibition in human anaplastic thyroid cancer cells. *Int J Oncol* 2016; 49(6): 2303–2308. doi: 10.3892/ijo.2016.3723.
23. Wei WJ, Sun ZK, Shen CT et al. Obatoclax and LY3009120 efficiently overcome vemurafenib resistance in differentiated thyroid cancer. *Theranostics* 2017; 7(4): 987–1001. doi: 10.7150/thno.17322.
24. Cabanillas ME, Patel A, Danysh BP et al. BRAF Inhibitors: experience in thyroid cancer and general review of toxicity. *Horm Cancer* 2015; 6(1): 21–36. doi: 10.1007/s12672-014-0207-9.
25. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384(9940): 319–328. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60421-9.
26. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(7): 621–630. doi: 10.1056/NEJMoa1406470.
27. Heneberg P. Dabrafenib: nový inhibitor hyperaktivní kinázy B-RAF. *Klin Onkol* 2012; 25(5): 333–339.
28. Kopecký J, Kubeček O. Role BRAF/MEK inhibice u metastazujícího maligního melanomu – kazuistika. *Klin Onkol* 2016; 29(2): 133–138. doi: 10.14735/amko2016133.
29. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. *N Engl J Med* 2013; 368(7): 623–632. doi: 10.1056/NEJMoa1209288.
30. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE et al. Vemurafenib in patients with BRAFV600E – positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(9): 1272–1282. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30166-8.
31. Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL et al. Re-differentiation of iodine-refractory BRAF V600E – mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. *Clin Cancer Res* 2015; 21(5): 1028–1035. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2915.
32. Huillard O, Tenenbaum F, Clerc J et al. Restoring radioiodine uptake in BRAF V600E – mutated papillary thyroid cancer. *J Endocr Soc* 2017; 1(4): 285–287. doi: 10.1210/js.2016-1114.
33. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA et al. Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600 – mutant anaplastic thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36(1): 7–13. doi: 10.1200/JCO.2017.73.6785.
34. Balmelli C, Railic N, Siano M et al. Lenvatinib in advanced radioiodine-refractory thyroid cancer – a retrospective analysis of the swiss lenvatinib named patient program. *J Cancer* 2018; 9(2): 250–255. doi: 10.7150/jca.22318.
35. Cabanillas ME, Habra MA. Lenvatinib: Role in thyroid cancer and other solid tumors. *Cancer Treat Rev* 2016; 42: 47–55. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.11.003.

Psychoneuroimunológia nádorových chorôb – súčasné východiská a perspektívy

Psychoneuroimmunology of Cancer – Recent Findings and Perspectives

Mravec B.^{1,2}, Tibenský M.¹, Horváthová L.²

¹ Fyziologický ústav LF UK v Bratislave

² Biomedicínske centrum, Ústav experimentálnej endokrinológie, Slovenská akadémia vied, Bratislava

Súhrn

Východiská: Hoci už Galén pozoroval vplyv psychosociálnych faktorov na incidenciu nádorov, až poznatky z posledných desaťročí umožnili čiastočne porozumieť mechanizmom a dráham, ktoré sú za tento vplyv zodpovedné. Ader, Solomon, Besedovsky a ďalší priekopníci psychoneuroimunológie preukázali regulačný vplyv nervového systému na činnosť imunitných buniek. Na základe ich nálezov boli neskôr popísané mechanizmy, ktorými psychosociálne stresory nepriamo potencujú nádorový rast prostredníctvom inhibície protinádorovo pôsobiacej imunitných buniek. Preukázanie inervácie ľudských nádorov, prítomnosti β -adrenergických receptorov na nádorových bunkách a dôkaz stimulačného vplyvu noradrenalinu na nádorový rast a vznik metastáz odhalili aj existenciu priameho stimulačného vplyvu psychosociálnych stresorov na nádorový rast, a to prostredníctvom sympatikových nervov. V posledných rokoch sa preto intenzívne skúmajú možnosti, ako moduláciou prenosu signálov medzi nervovým systémom, imunitnými a nádorovými bunkami inhibovať nádorový rast a tvorbu metastáz. **Cieľ:** Zámerom tohto prehľadového článku je priblížiť najnovšie experimentálne a klinické poznatky z oblasti psychoneuroimunologického výskumu. Tento výskum prináša stále komplexnejší pohľad na úlohu stresu pri vzniku a progresii nádorových chorôb, čím vytvára podklad pre zavedenie nových terapeutických prístupov v liečbe onkologických pacientov. **Záver:** Viaceré z postupov testovaných v psychoneuroimunologických štúdiách, ktoré vykazovali inhibičný vplyv na nádorový rast, využívajú aj v súčasnosti klinicky používané farmaká a psychologické postupy, a teda ich aplikácia v onkológii by mohla byť otázkou blízkej budúcnosti.

Kľúčové slová

β -blokátory – nádorové choroby – psychoneuroimunológia – stres

Summary

Background: Gallen observed that psychosocial factors influence tumor incidence. Findings of the last decades have enabled us to understand the mechanisms and pathways responsible for this influence. Ader, Solomon, Besedovsky, and other pioneers of psychoneuroimmunology demonstrated that the nervous system can regulate the activity of immune cells. Based on their findings, the mechanisms via which psychosocial stressors potentiate tumor growth indirectly through inhibition of anti-tumor immune cells have been reported. Human tumor innervation, the presence of β -adrenergic receptors on tumor cells, and the stimulating effect of noradrenaline on tumor growth and metastasis development have revealed that psychosocial stressors have a direct stimulatory effect on tumor growth, mainly via sympathetic nerves. In recent years, the possibility of modulating signal transduction between the nervous system, immune system, and tumor cells, with the intention of inhibiting tumor growth and metastasis, has been intensively investigated. **Purpose:** The aim of this review paper is to provide an overview of recent experimental and clinical findings from psychoneuroimmunological research, which reveal an increasingly complex link between stress and the onset and progression of tumor diseases and provide a basis for the introduction of new therapeutic approaches for the treatment of cancer patients. **Conclusion:** Some approaches tested in psychoneuroimmunological studies reported that they had inhibitory effects on cancer growth and used already clinically-approved drugs and psychological procedures, which may facilitate their application in oncology in the near future.

Key words

β -blockers – cancer – psychoneuroimmunology – stress

Podporujúci agentúra VEGA (grant číslo 2/0028/16) a Agentúra na podporu výskumu a vývoja (grant číslo APVV-17-0090).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. MUDr. Boris Mravec, PhD.

Fyziologický ústav LF UK

Sasinkova 2

813 72 Bratislava, Slovensko

e-mail: boris.mravec@fmed.uniba.sk

Obdržané/Submitted: 12. 7. 2018

Prijaté/Accepted: 5. 8. 2018

doi: 10.14735/amko2018345

„Whatever happens in the mind of man, is always reflected in the diseases of his body.“

René Dubos

Úvod

Strach, hnev, radosť, smútok, dôvera, ako aj ďalšie emócie ovplyvňujú činnosť celého organizmu. Tento vplyv emócií, teda signálov spracovávaných v neuronálnych okruhoch mozgu, je sprostredkovaný nepriamo, moduláciou činnosti endokrinného a imunitného systému, ktoré prostredníctvom hormónov a cytokínov ovplyvňujú bunky v jednotlivých tkanivách. Okrem toho nervový systém pôsobí na tieto bunky aj priamo, a to prostredníctvom neurotransmiterov uvoľňovaných z nervových zakončení zabezpečujúcich ich inerváciu. Nervový, endokrinný a imunitný systém takto sprostredkujú komplexný vplyv emócií na fyziologické a aj patologické procesy prebiehajúce v organizme [1,2]. Skúmanie mechanizmov a dráh, ktoré zabezpečujú tento vplyv, je náplňou psychoneuroimunológie [3]. Rozsiahla časť psychoneuroimunologických štúdií sa zaoberá práve výskumom mechanizmov, ktorými chronický stres (sprevádzaný emóciami ako strach, hnev, smútok) zvyšuje pravdepodobnosť vzniku nádorových chorôb a stimuluje ich progresiu [4].

V roku 2014 bola v tomto časopise publikovaná prehľadová práca zaoberajúca sa aktuálnymi poznatkami týkajúcimi sa psychoneuroimunológie v kontexte komplexnej onkologickej liečby karcinómu prsníka (breast cancer – BC) [5]. Odvtedy boli publikované ďalšie animálne a klinické štúdie, ktoré postupne stále viac odhaľujú mechanizmy vytvárajúce spojnicu medzi stresom a nádorovými chorobami. Poznatky z oblasti psychoneuroimunológie nádorových chorôb sa tak neustále rozrastajú, a hoci nie sú všetky nálezy jednoznačné, je možné na základe publikovaných údajov uvažovať o nových možnostiach v liečbe nádorových chorôb.

Psychoneuroimunológia nádorových chorôb

Pozorovania týkajúce sa vplyvu psychologických faktorov na vznik nádorov možno vystopovať späť už v 2. storočí n. l., kedy Galén v rozprave o nádoroch

„De Tumoribus“ poznamenal, že u melancholických žien sa vyskytujú nádory reprodukčných orgánov častejšie ako u žien sangvinickej povahy. Ďalšie úvahy o vzťahoch medzi psychologickými faktormi a vznikom nádorov boli publikované až o niekoľko storočí neskôr. Na začiatku 18. storočia anglický lekár Gendron poukázal na súvislosť medzi prítomnosťou ťažkých životných situácií a vznikom nádorových chorôb. Podobne aj v publikáciách ďalších autorov, ako boli Burrows, Nunn alebo Stern, možno nájsť úvahy o tom, že emočné faktory, zvýšená senzitivita a frustrácia vplyvajú na vznik nádorov u žien. Podobný názor publikoval v polovici 19. storočia aj Welshe v publikácii „The Nature and Treatment of Cancer“. Na konci 19. storočia Snow v štúdiu, do ktorej zahrnul viac ako 250 pacientov, uviedol, že strata blízkej osoby predstavovala významný faktor podieľajúci sa na vzniku nádorov prsníka a maternice. Odborné práce publikované v 18. a 19. storočí teda naznačovali, že negatívne emócie súvisiace s chronickým stresom predisponujú exponovaných jedincov k vzniku nádorov (podrobnejšie viď [6]). Závety týchto prác boli výsledkom pozorovaní a úvah. Až neskôr, ako sa postupne zdokonaľovali vedecké metódy a menil sa spôsob výskumu, začalo exaktnejšie skúmanie vplyvu stresorov na vznik a priebeh nádorových chorôb.

V roku 1936 Hans Selye publikoval dnes už klasický článok, v ktorom predstavil základ koncepcie stresu [7]. Selye na základe uskutočnených experimentov predpokladal, že stres predstavuje faktor, ktorý sa podieľa na vzniku celého spektra somatických chorôb zahŕňajúcich aj onkologické choroby [8]. Avšak aj napriek tomu, že Selye preukázal výrazný negatívny vplyv chronického stresu na imunitné tkanivá [7] a už od začiatku 20. storočia sa predpokladalo, že imunitný systém zohráva kľúčovú úlohu v potláčaní nádorového rastu (podrobnejšie viď [9]), mechanizmy spájajúce stres a nádorový rast zostávajú neznáme. Bolo to dôsledkom všeobecne akceptovaného názoru, že imunitný systém

nie je ovplyvňovaný nervovým systémom, a teda spojnica prepájajúca stres a onkologické choroby zostávala nejasná. V roku 1964 publikovali Moos a Solomon článok, v ktorom uvažovali nad tým, že interakcie medzi mozgom a imunitným systémom predsa len prebiehajú [10]. Tento predpoklad potvrdil v roku 1975 psychológ Robert Ader, ktorý uskutočnil klasický podmienovací experiment dokazujúci regulačný vplyv nervového systému na imunitné funkcie [11]. Spoločne s experimentami Solomona, Besedovského a ďalších sa tak začal rozvíjať nový smer výskumu, psychoneuroimunológia [12].

Klinické a animálne psychoneuroimunologické štúdie začali postupne odhaľovať mechanizmy, prostredníctvom ktorých stres ovplyvňuje vznik a progresiu nádorov a tvorbu metastáz. Klinické štúdie napr. preukázali, že obmedzenie pôsobenia stresu môže predĺžiť prežívanie onkologických pacientov. Experimentálne štúdie na laboratórnych zvieratách zasa umožnili skúmanie mechanizmov, ktorými stresory indukujú vznik nádorov, potencujú ich progresiu a tvorbu metastáz.

Klinické štúdie

Experimentálne nálezy poukazujúce na stimulačný vplyv stresu na nádorový rast viedli k predpokladu, že redukcia stresu u onkologických pacientov by mala spomaliť progresiu nádorovej choroby. Stres u onkologických pacientov pritom súvisí hlavne s oboznámením pacienta s diagnózou (strach zo smrti, strach zo straty zamestnania a finančného príjmu), môžu byť ale prítomné aj iné, nezávislé stresory, ako sú psychosociálny stres na pracovisku alebo stres z narušených rodinných vzťahov.

Prvotné randomizované kontrolované štúdie preukázali, že psychoterapia zlepšila prežívanie (overall survival – OS) ako u pacientov s BC [13] tak aj u pacientov s melanómom [14]. Nakoľko tieto štúdie vykazovali viacero metodologických nedostatkov, boli následne realizované ďalšie 3 štúdie s cieľom overiť prvotné nálezy, pričom sa v nich využila metóda

skupinovej podpornej psychoterapie, ktorú použil Spiegel vo vyššie uvedenej práci [13]. Tieto štúdie nepotvrdili vplyv psychoterapie na OS onkologických pacientiek s BC [15–17]. Na rozdiel od toho Andersen et al preukázali, že stratégia redukujúce stres, zlepšujúce náladu a zachovávajúce adhérenciu k onkologickej liečbe predlžovali OS pacientiek s BC [18]. Nedávno publikovaná metaanalýza štúdií skúmajúcich vplyv psychologických intervencií u žien s BC bez prítomnosti metastáz síce zistila, že tieto intervencie znižujú mieru úzkosti, depresie a porúch nálady, ale nemajú preukázateľný účinok na OS [19]. Viaceré štúdie napriek tomu preukázali, že psychoterapia signifikantne zvyšuje kvalitu života onkologických pacientov (podrobnejšie viď [20]), čo poukazuje na opodstatnenie jej začlenenia do komplexnej liečby.

Vzhľadom na nejednoznačný vplyv psychoterapie na prežívanie onkologických pacientov bude potrebné ďalšie skúmanie, pretože výsledky experimentov na laboratórnych zvieratách presvedčivo dokumentujú nepriaznivý vplyv aktivácie sympatiko-adrenálneho systému (SAS) a hypotalamo-hypofýzo-adrenokortikálnej (hypothalamic-pituitary-adrenocortical – HPA) osi na rast nádorov (viď nižšie). Je pritom možné, že nejednoznačné nálezy klinických štúdií súvisia s tým, že psychologické intervencie nie sú schopné dostatočne obmedziť stresovú reakciu, a preto bude potrebné zvoliť iný prístup. Tento môže byť založený na obmedzení signalizácie zabezpečovanej počas stresovej reakcie SAS, konkrétne prostredníctvom β -blokátorov. Podanie týchto farmák totiž môže významne obmedziť negatívne pôsobenie noradrenalinu a adrenalinu na viacero procesov súvisiacich s nádorovým rastom a vznikom metastáz (viď nižšie). Na opodstatnenosť tohto predpokladu poukazujú viaceré štúdie skúmajúce prežívanie onkologických pacientov, ktorí boli pre hypertenziu liečení β -blokátormi. Zistilo sa, že liečba hypertenzie propranololom (β_1 a β_2 antagonist), ktorá bola zahájená pred diagnostikovaním BC, predlžuje OS pacientiek, pričom liečba atenololom (selektívny β_1 antagonist) takýto účinok nevykazovala [21]. V iných

štúdiách, v ktorých bola liečba β -blokátormi zahájená až po diagnostikovaní nádoru prostaty alebo BC, bolo pozorované iba mierne, nesignifikantné predĺženie prežívania. Väčšina pacientov liečených β -blokátormi bola pritom v týchto štúdiách liečená atenololom [22,23]. Iná štúdia síce preukázala, že liečba β -blokátormi bola naopak spojená so skráteným prežívaním pacientov so skvamocelulárnym karcinómom hlavy a krku, avšak viac ako 80 % hypertenzívnych pacientov bolo liečených selektívnym β_1 antagonistom [24]. Na rozdiel od vyššie uvedených retrospektívnych štúdií De Giorgi et al uskutočnili prospektívnu štúdiu, v ktorej podávali pacientom po diagnostikovaní melanómu propranolol, pričom zistili až 80% redukciu rizika rekurencie melanómu u pacientov liečených týmto β -blokátormi [25]. V tejto súvislosti je zaujímavým zistenie, že zvýšená expresia α a β adrenergných receptorov je u žien s BC spojená s nepriaznivejšou prognózou [26].

To, že nie vo všetkých klinických štúdiách bol preukázaný pozitívny vplyv β -blokátorov na prežívanie onkologických pacientov, môže mať viaceré dôvody. Asi najpodstatnejší predstavuje typ užívaného β -blokátora. Z animálnych štúdií a zo štúdií, v ktorých sa skúmal typ adrenergných receptorov na nádorových bunkách, vyplýva, že za negatívne pôsobenie noradrenalinu na nádorový rast zodpovedá pravdepodobne aktivácia β_2 -receptorov ako β_1 -receptorov. Ďalším faktorom môže byť dávka užívaného β -blokátora. Okrem toho môže byť účinok ovplyvnený aj časovým faktorom, nakoľko v niektorých štúdiách sa liečba hypertenzie β -blokátormi u onkologických pacientov začala ešte pred diagnostikovaním nádoru, do niektorých štúdií boli zasa zaradení pacienti, ktorých liečba hypertenzie začala až po diagnostikovaní onkologického ochorenia. Noradrenalin okrem toho vykazuje aj trofické účinky na rôzne tkanivá [27,28]. β -blokátory tak môžu event. tento účinok obmedzovať, a tak podporovať napr. progresiu kachexie. Je tiež možné predpokladať, že nejednoznačnosť záverov môže byť podmienená aj tým, že β -blokátory síce obmedzujú negatívne pôsobenie SAS na

nádorový rast, ale nezasahujú do negatívneho pôsobenia HPA osi, ktorá predstavuje druhú základnú zložku neuroendokrinnej stresovej reakcie. Dá sa preto uvažovať, že kombinácia psychoterapie, ktorá obmedzuje aktivitu HPA osi spoločne s podávaním β_2 -blokátorov, môže vykazovať prospešný synergický účinok. Možno pri tom vychádzať aj z publikovaného predpokladu, že pozitívny účinok psychoterapie na OS onkologických pacientov súvisí s redukciou symptómov depresie [29]. Je známe, že depresia je relatívne často sprevádzaná práve zvýšenou aktivitou, resp. dysreguláciou HPA osi [30].

Animálne štúdie

Na rozdiel od klinických štúdií sú výsledky štúdií skúmajúcich vplyv stresu na nádorový rast u laboratórnych zvierat významne konzistentnejšie. Veľké množstvo prác potvrdilo, že stres potencuje vznik nádorov, ich rast a tvorbu metastáz v animálnych modeloch nádorových chorôb [31]. Podobný vplyv ako v klinických štúdiách má aj podávanie agonistov β -adrenergných receptorov [32,33]. Naopak podanie β -blokátorov [34] alebo vyradenie sympatikových nervov chemickou sympatektómiou nádorový rast signifikantne inhibuje [35,36], čo sme preukázali aj v našich experimentoch [37,38].

Stres a nádorové choroby – mechanizmy negatívneho pôsobenia stresorov

Stres je stav organizmu vyvolaný pôsobením stresorov. Ako stresory sa označujú faktory, ktoré môžu reálne alebo potenciálne narušiť fyzickú a/alebo psychickú homeostázu jedinca. Rozlišujeme celé spektrum stresorov – od fyzikálnych, chemických, biologických až po psychosociálne, pričom v modernej spoločnosti sú ľudia vystavení hlavne pôsobeniu psychosociálnych stresorov (napr. problémové vzťahy v rodine alebo v práci) [39].

Základné zložky neuroendokrinnej stresovej reakcie predstavujú SAS a HPA os. SAS zahŕňa sympatikové nervy uvoľňujúce noradrenalin a kotransmitery (napr. neuropeptid Y) a dreň nadobličiek, ktorá uvoľňuje adrenalin a v men-

šej miere noradrenalin. Aktivácia HPA osi zase vedie k uvoľneniu kortizolu z kôry nadobličiek [40]. Neurotransmitery a hormóny uvoľňované v dôsledku pôsobenia chronického stresu ovplyvňujú celé spektrum procesov súvisiacich s nádorovým rastom [41].

Vplyv stresu môže mať pri nádorových chorobách dvojaký efekt.

- a) Stres sa môže spolupodieľať na vzniku nádorového ochorenia – spoločne s ďalšími faktormi sa podieľa na iniciácii transformácie normálnych buniek na bunky nádorové.
- b) Stres potencuje priebeh už prítomnej nádorovej choroby [42]. Napr. strach vznikajúci v dôsledku oboznámenia sa s diagnózou, obavy z následkov terapie, straty zamestnania a samostatnosti predstavujú iba niektoré z faktorov, ktoré u onkologických pacientov vyvolávajú chronický stres.

Stres ako faktor spolupodieľajúci sa na vzniku nádorov

Aj keď už Galén pozoroval častejší výskyt nádorov u melancholických žien, priamy vplyv stresu na vznik nádorov je stále otázný. Práce publikované v posledných rokoch ale poukazujú na možnú primárnu úlohu mediátorov stresovej neuroendokrinné reakcie, predovšetkým noradrenalinu a kortizolu, v procesoch spojených so vznikom nádorov.

Na úlohu sympatikového nervového systému poukazujú viaceré experimentálne nálezy. Napr. u všetkých myší, ktoré v bunkách prostaty selektívne exprimujú protoonkogén C-MYC, sa vyvinie intraepiteliálna neoplázia prostaty (prostate intraepithelial neoplasia – PIN), ktorá následne progreduje do invazívneho adenokarcinómu. Avšak u mladých myší, ktoré podstúpili chemickú sympatektómiu (podanie 6-hydroxydopamínu), dochádza až k 83% redukcii incidencie PIN. Tento účinok sympatektómie však nebol pozorovaný, keď sa denervácia uskutočnila až u dospelých jedincov. Rozdielny vplyv vyradenia sympatikových nervových zakončení na vznik preneoplastickej lézie je možné vysvetliť tým, že u dospelých myší sa už vyvinula PIN, a sympatektómia tak už nemala protektívny účinok. Predpokladá sa, že primárnu úlohu pri vzniku ade-

nokarcinómu prostaty u myší zohrávajú $\beta 2$ a $\beta 3$ adrenergné receptory, ktoré sú prítomné v mikroprostredí nádoru. Vyradenie génov pre uvedené receptory malo za následok signifikantnú redukcii incidencie nádorov u takto geneticky modifikovaných myší. [43].

Ďalším príkladom je hepatocelulárny karcinóm (hepatocellular carcinoma – HCC), ktorý sa vyvíja na podklade pečenej cirhózy následkom chronického zápalu prítomného vďaka perzistujúcemu poškodeniu tkaniva pečene [44]. V modeli HCC indukovanom u myší dietylinitrosamínom zohrával sympatikový nervový systém pri vzniku nádoru významnú úlohu. Zistilo sa totiž, že noradrenalin uvoľnený na nervových zakončeníach pôsobí na Kupfferove bunky, ktoré následne zvyšujú produkciu cytokínov ako transformujúci rastový faktor beta (transforming growth factor β – TGF- β) a interleukín 6 (IL-6). Tie zohrávajú významnú úlohu pri vzniku HCC. Tento účinok bol sprostredkovaný pôsobením noradrenalinu na $\alpha 1A$ a $\alpha 1B$ adrenergné receptory nachádzajúce sa na Kupfferových bunkách. Avšak ak sa u myší uskutočnila chemická sympatektómia (podanie 6-hydroxydopamínu), vyvinulo HCC iba 40 % myší. Ak sa ale myšiam podával antagonistu α adrenergných receptorov prazosín, vyvinulo karcinóm až 60 % myší [45]. Na význam sympatikového nervového systému pri vzniku HCC okrem toho poukazuje aj fakt, že u pacientov s cirhózou pečene je prítomná sympatiková hyperreaktivita, ktorá sa zvyrazňuje najmä pri dekompenzovanej forme cirhózy [46]. Uvedené nálezy poukazujú na zapojenie sympatikového nervového systému v procesoch spojených so vznikom nádorov a predstavujú tak spojnicu medzi pôsobením stresu a nádorovými chorobami.

Publikácie z posledných rokov poukazujú na fakt, že zložky neuroendokrinné stresovej reakcie môžu ovplyvňovať aj tumor supresorový gén *p53*. Zistilo sa totiž, že chronický stres môže prostredníctvom zvýšených hladín katecholaminov a glukokortikoidov znížovať koncentrácie proteínu *p53* v bunkách. Adrenalin takto pôsobil na myšie ako aj ľudské bunkové línie, a to prostredníctvom $\beta 2$ adrenergných recepto-

rov, ktoré tieto bunky exprimovali [47]. Z hľadiska liečby nádorových chorôb je významným fakt, že katecholamíny inhibujú prostredníctvom $\beta 2$ adrenergných receptorov doxorubicínom indukovanú acetyláciu *p53*, ktorá je dôležitá pre stabilizáciu a transkripčnú aktiváciu *p53* pozorovanú v bunkách nádoru krčka maternica [48]. Glukokortikoidy svoj negatívny vplyv uplatňujú na základe indukcie negatívnych regulátorov pre *p53* (SGK1, HPV E6) [49,50]. Následkom vyradenia funkcií tumor supresorového génu *p53* dochádza k akumulácii poškodenia DNA v bunke, čím sa môžu glukokortikoidy významnou mierou podieľať na vzniku nádorov v dôsledku pôsobenia stresov [47].

Ďalšie práce preukázali, že noradrenalin zvyšuje tvorbu kyslíkových radikálov a že noradrenalin, adrenalin a kortizol poškodzujú DNA a znižujú účinnosť reparačných procesov v bunkovom jadre [47,51,52].

Vytvárajú ale otázky, aké typy stresorov sa môžu podieľať na vzniku nádorov, akú musia dosiahnuť intenzitu, prípadne ako dlho musia pôsobiť. Na základe vyššie uvedených údajov sa ale zdá, že postupy redukujúce pôsobenie stresorov na ľudský organizmus sú prospešné nie len z hľadiska incidencie kardiovaskulárnych, metabolických, neuropsychických ale aj onkologických chorôb.

Stres ako faktor stimulujúci progresiu nádorového rastu a tvorbu metastáz

Na rozdiel od vyššie diskutovanej úlohy stresu pri vzniku nádorovej choroby sú mechanizmy zodpovedné za jeho stimulačný vplyv na priebeh už prítomnej nádorovej choroby oveľa podrobnejšie popísané. Tieto mechanizmy zahŕňajú ako nepriame pôsobenie sprostredkované inhibíciou protinádorových zložiek imunitného systému a zmenami v mikroprostredí nádoru, tak aj priame pôsobenie sprostredkované pôsobením na nádorové bunky (schéma 1):

- noradrenalin a kortizol na jednej strane znižujú dostupnosť a aktivitu protinádorovo pôsobiacich NK (natural killers) buniek a cytotoxických T lymfocytov a na druhej strane podporujú infiltráciu tkaniva nádoru imu-

- nosupresívnymi bunkami, ako sú napr. T regulačné lymfocyty a myeloidné derivované supresorové bunky [53–55];
- noradrenalín a adrenalín stimulujú proliferáciu a zároveň blokujú apoptózu nádorových buniek väzbou na β -adrenergne receptory nachádzajúce sa v plazmatickej membráne týchto buniek [55,56];
 - noradrenalín zvyšuje v tkanive nádoru syntézu angiogénnych faktorov (VEGF, IL-8, IL-6), čím potencuje neoangiogénézu [57] a lymfangiogénézu [58], pričom úlohu v týchto procesoch zohráva aj kotransmitter noradrenalínu neuropeptid Y [59];
 - noradrenalín stimuluje v tkanive nádoru sekréciu metaloproteáz (MMP-2 a MMP-9), čím potencuje nádorový rast a tvorbu metastáz [57,60];
 - kortizol vo vyšších koncentráciách vykazuje imunosupresívny účinok, ktorý môže obmedziť protinádorovú imunitu, ale taktiež spôsobuje u niektorých solídnych nádoroch vznik rezistencie nádorových buniek na chemoterapiu a rádioterapiu [61];
 - kortizol a jeho metabolit kortizón pôsobia stimulačne na rast nádorových buniek prostaty v neprítomnosti androgénov a pri zvýšenej sekrécii prostaty špecifického antigénu; pričom stimulačný účinok glukokortikoidov na nádorovú proliferáciu bol preukázaný aj pri bunkách BC [62];
 - kortizol môže potencovať nádorový rast aj alteráciou procesov spojených s glukoneogénézou [42,63].

Vyššie uvedené účinky boli pozorované prevažne pri pôsobení chronických stresorov. Ak je jedinec vystavený akútnemu jednorazovému stresu, účinky môžu byť menšieho rozsahu alebo nie sú prítomné, príp. môžu byť dokonca opačné [64].

V súvislosti s uvedeným nepriaznivým pôsobením noradrenalínu vyvstáva otázka, či farmaká, ktoré sa v súčasnosti používajú v iných indikáciách a ktoré potencujú noradrenergnú neurotransmisiu, ako napr. antidepresíva, nemôžu mať nepriaznivý vplyv na priebeh nádorovej choroby. Vzhľadom na častý výskyt depresie u onkologických pacientov a jej liečbu antidepresívami [65] je potrebné

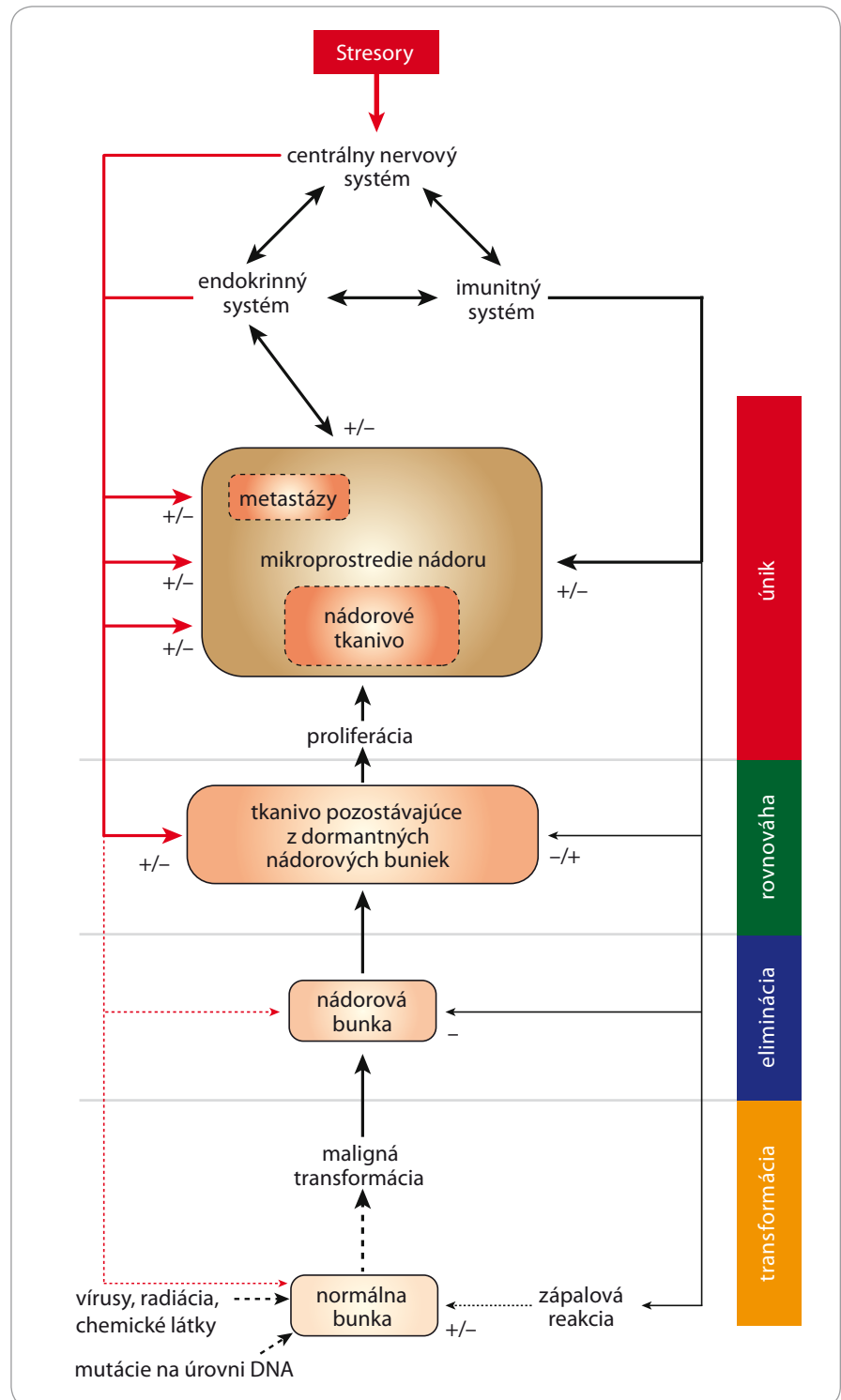


Schéma 1. Schematické znázornenie dráh, prostredníctvom ktorých môžu stresory ovplyvňovať vznik nádorov a tvorbu metastáz. Neuroendokrinná stresová reakcia môže ovplyvňovať procesy spojené s transformáciou buniek ako aj procesy spojené s reakciou imunitných buniek na prítomnosť nádoru.

+ potencia, – inhibícia

sa touto otázkou zaoberať. V štúdiu z roku 2017 bolo preukázané dlhšie prežívanie u pacientov s nádormi pľúc, ktorí

boli liečení antidepresívami zo skupiny inhibítorov spätného vychytávania noradrenalínu a dopamínu alebo zo sku-

piny tricyklických antidepresív. V ani-málnej štúdií, ktorá bola publikovaná v roku 2018, bol naproti tomu popísaný stimulačný účinok desipramínu na vznik pľúcnych metastáz adenokarcinómu u potkanov [66]. Tieto rozporuplné zistenia môžu byť podmienené tým, že u ľudí antidepresíva okrem primárnej potenciácie neurotransmisie ovplyvňujú aj emočné prežívanie, a tým naopak inhibujú neurotransmisiu a neuroendo-krinnú aktivitu súvisiacu so stresovou reakciou. Vzhľadom na uvedené zistenia je potrebný ďalší výskum a prípadne retrospektívne zhodnotenie incidencie nádorov a ich charakteristík u pacientov liečených farmakami, ktoré zvyšujú pôsobenie noradrenalinu v tkanivách.

Využitie poznatkov psychoneuroimunológie nádorov v terapii

Tak ako sa postupne objasňujú mechanizmy pôsobenia stresu na nádorový rast, stále viac sa do popredia dostáva otázka využitia získaných poznatkov v liečbe onkologických pacientov. Úvahy o takýchto terapeutických postupoch sa pritom často týkajú aj farmák [67] používaných pri iných indikáciách. Ich využitie pri liečbe onkologických pacientov by mohlo byť otázkou blízkej budúcnosti.

Možností využitia poznatkov psychoneuroimunologických štúdií je viacero.

a) Redukcia stresu ako adjuvantná liečba.

Aj keď nie všetky štúdie preukázali predĺženie prežívania u pacientov, ktorý podstúpili okrem štandardnej onkologickej liečby aj psychoterapiu zameranú na redukciiu stresu, tieto štúdie preukázali prinajmenšom zlepšenie kvality života onkologických pacientov [68]. Už len tento fakt poukazuje na opodstatnenosť tejto adjuvantnej terapeutickkej modality v onkológii. V budúcnosti bude potrebné overiť, či psychoterapia nie je účinnejšia len pre isté podskupiny pacientov v závislosti od typu nádorovej choroby, jej štádia, prípadne typológie daného jedinca. Okrem toho bude pravdepodobne potrebné výraznejšie a kontinuálne obmedziť stres, čo nie je možné dosiahnuť iba občasnými psychoterapeutickými intervenciami, ale skôr tak, že sa pacient naučí techniky

redukujúce stres a bude sa im samostatne pravidelne venovať (napr. autogénny tréning, dychové cvičenia, joga, biofeedback) [69].

b) **β-blokátory** ako adjuvantná liečba. Aj napriek tomu, že nálezy u laboratórnych zvierat poukazujú na komplexný stimulačný vplyv noradrenalinu uvoľňovaného zo sympatikových nervových zakončení na nádorový rast, štúdie skúmajúce vplyv β-blokátorov na prežívanie onkologických pacientov nepriniesli presvedčivé dôkazy o predĺženom prežívaní pacientov. Faktorov, ktoré môžu byť za túto diskrepanciu medzi animálnymi a klinickými štúdiami zodpovedné, je pravdepodobne viacero (napr. typ β-blokátora, dĺžka podávania, dávka a ďalšie). Okrem toho bude potrebné uskutočniť ďalšie prospektívne štúdie, nakoľko jedna z prvých takýchto štúdií priniesla povzbudivé výsledky [25].

c) **β-blokátory** v perioperačnom období. Stres spojený s chirurgickým zákrokom u onkologických pacientov sa podieľa na vzniku perioperačnej imunosupresie. Počas excízie primárneho nádoru tak môže dôjsť k zvýšeniu pravdepodobnosti vzniku metastáz. Hlavnými faktormi, ktoré zodpovedajú za uvedený negatívny vplyv operačného stresu, sú pravdepodobne mediátory noradrenalin, adrenalin a prostaglandíny [70,71]. Poukazujú na to aj štúdie, v ktorých podanie kombinácie COX-2 inhibítora a β-blokátora znížovalo počet mikrometastáz u zvierat, u ktorých sa tkanivo nádoru extirpovalo [72]. Uvažuje sa, že podobný pozitívny efekt by mohol byť dosiahnutý aj pri extirpácii nádorov u onkologických pacientov. Predpokladá sa, že na dosiahnutie maximálneho účinku bude potrebné začať s podávaním COX-2 inhibítora a β-blokátora pred operačným výkonom, v jeho priebehu a aj niekoľko dní po operačnom výkone [73,74]. Podávanie β-blokátorov v uvedenej indikácii bude ale potrebné zväžiť, a to vzhľadom na spektrum účinkov týchto farmák a ich vplyv na priebeh anestézie počas operačného zákroku.

d) **Termoneutrálne prostredie.** Ďalšiu z možností, ako redukovať pôsobenie sympatikového nervového systému na nádorový rast, predstavuje obmedzenie pôsobenia chladu, ktorý zvyšuje uvoľňovanie noradrenalinu zo sympatikových nervových zakončení. V myšom modeli mamárneho karcinómu bolo preukázané, že ak sú laboratórne zvieratá chované v termoneutrálnom prostredí (teplota 30 °C), rast nádorov je pomalší ako u myši, ktoré boli chované pri bežnej teplote (22 °C). Je možné predpokladať, že zabezpečenie termoneutrálneho prostredia doma ako aj v nemocničnom prostredí, resp. primeraný odev môžu u onkologických pacientov obmedziť aktiváciu sympatikového nervového systému a následne aj stimulačné pôsobenie noradrenalinu na nádorový rast.

Aj keď je možné predpokladať využitie vyššie uvedených postupov u väčšiny onkologických pacientov, ich účinnosť sa môže líšiť v závislosti na viacerých faktoroch, napr. typ nádoru, štádium choroby či vek pacienta, pričom ďalším významným faktorom môže byť aj osobnostný typ daného pacienta. Stres môže zohrávať obzvlášť významnú úlohu u osobnostného typu C, pre ktorý sú charakteristické snahy o potlačanie emočných prejavov, problémy vyrovnať sa s pôsobením stresorov, ako aj to, že títo jedinci ľahšie podliehajú bezmocnosti a beznádeji [75]. Práve u pacientov s osobnostným typom C môže mať redukcia stresovej reakcie obzvlášť významný dopad na priebeh nádorovej choroby, príp. môže byť využitá aj v prevencii, a to napr. v prípade pozitívnej rodinnej anamnézy. Na opodstatnenosť využitia uvedených postupov v prevencii onkologických chorôb poukazuje aj hypotéza imunoeditingu nádorov. Táto hypotéza predpokladá, že v prípade, ak imunitný systém deteguje prítomnosť nádorových buniek, je schopný ich proliferáciu utlmiť, a zabezpečiť tak rovnováhu medzi proliferáciou nádorových buniek a ich deštrukciou imunitnými bunkami. Keď ale nádorové bunky prekonajú pôsobenie imunitného systému, dochádza k ich expanzívnej proliferácii a rozvoju klinicky dete-

kovateľnej nádorovej choroby. Štádium rovnováhy pritom môže pretrvávajúť až niekoľko rokov [76]. Je teda možné, že počas tohto obdobia môže práve chronický stres a s ním súvisiace nadmerné uvoľňovanie signálnych molekúl (noradrenalin, kortizol a ďalšie) predstavovať zásadný faktor, ktorý naruší rovnováhu a podmieňuje únik nádorových buniek spod kontroly imunitného systému.

Záver

V poslednom období sa výrazne rozšírilo poznanie mechanizmov, prostredníctvom ktorých stres potencuje nádorový rast a tvorbu metastáz. Zistilo sa, že dve základné zložky neuroendokrinného stresovej reakcie, sympatikový nervový systém a HPA os, okrem nepriameho pôsobenia prostredníctvom inhibície protinádorovo pôsobiacej imunitných buniek môžu pôsobiť na nádorový rast aj priamo. Je to dané tým, že ľudské nádorové tkanivá sú inervované, nádorové bunky exprimujú receptory pre neurotransmitery, pričom ak sú tieto receptory aktivované, stimulujú angiogénny v tkanive nádoru a potencujú proliferáciu a migráciu nádorových buniek. Na základe klinických štúdií je zjavné, že tieto poznatky je možné využiť aj pri terapii onkologických pacientov, a to nie len pri primárnej liečbe nádorovej choroby, ale aj pri predchádzaní jej recidívy. Zdá sa ale, že pre významné zlepšenie prežívania onkologických pacientov bude potrebná kombinácia viacerých prístupov založených na poznatkoch psychoneuroimunológie zahŕňajúce hlavne rôzne psychologické techniky redukujúce stres a podávanie β -blokátorov.

Okrem už uvedených terapeutických prístupov je možné uvažovať aj nad ďalšími, ako je napr. podávanie protilátok proti nervovým rastovým faktorom do tkaniva nádoru s cieľom obmedziť priame pôsobenie neurotransmiterov v tkanive nádoru. Ďalšou možnosťou je podávanie antagonistov neuropeptidu Y, kotransmitera noradrenalinu, ktorý tiež vykazuje stimulačný vplyv na nádorový rast [77]. Pravdaže takéto potenciálne nové formy terapie nádorových chorôb budú vyžadovať dôkladné

overenie ako v animálnych tak aj klinických štúdiách.

Literatúra

1. Sternberg EM. The balance within: the science connecting health and emotions. 1st ed. New York: W. H. Freeman 2001.
2. Kiecolt-Glaser JK, McGuire L, Robles TF et al. Emotions, morbidity, and mortality: new perspectives from psychoneuroimmunology. *Annu Rev Psychol* 2002; 53: 83–107. doi: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135217.
3. Besedovsky HO, Rey AD. Physiology of psychoneuroimmunology: a personal view. *Brain Behav Immun* 2007; 21(1): 34–44. doi: 10.1016/j.bbi.2006.09.008.
4. Kiecolt-Glaser JK, Robles TF, Heffner KL et al. Psychoneurology and cancer: psychoneuroimmunology and cancer. *Ann Oncol* 2002; 13 (Suppl 4): 165–169.
5. Skrivanova K, Gregor J, Bendova M et al. Psychoneuroimmunology in context of comprehensive breast cancer treatment. *Klin Onkol* 2014; 27(2): 103–107. doi: 10.14735/amko2014103.
6. Rosch PJ. Stress and cancer: Disorders of communication, control, and civilization. In: Cooper CL (ed). *Handbook of stress, medicine and health*. 1st ed. Boca Raton: CRC Press 1996: 27–60.
7. Selye H. A syndrome produced by diverse noxious agents. *Nature* 1936; 138: 32.
8. Selye H. Stress, Cancer, and the Mind. In: Taché J et al (eds). *Cancer, stress, and death* Sloan-Kettering Institute Cancer Series. 1st ed. Boston, MA: Springer 1978: 11–19.
9. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoeediting. *Immunity* 2004; 21(2): 137–148. doi: 10.1016/j.immuni.2004.07.017.
10. Solomon GF, Moss RH. Emotions, immunity, and disease: a speculative theoretical integration. *Arch Gen Psychiatry* 1964; 11: 657–674.
11. Ader R, Cohen N. Behaviorally conditioned immunosuppression. *Psychosom Med* 1975; 37(4): 333–340.
12. Ader R. On the development of psychoneuroimmunology. *Eur J Pharmacol* 2000; 405(1–3): 167–176.
13. Spiegel D, Bloom JR, Kraemer HC et al. Effect of psychosocial treatment on survival of patients with metastatic breast cancer. *Lancet* 1989; 2(8668): 888–891.
14. Fawzy FI, Fawzy NW, Hyun CS et al. Malignant melanoma. Effects of an early structured psychiatric intervention, coping, and affective state on recurrence and survival 6 years later. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50(9): 681–689.
15. Goodwin PJ, Leszcz M, Ennis M et al. The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(24): 1719–1726. doi: 10.1056/NEJMoa011871.
16. Kissane DW, Grabsch B, Clarke DM et al. Supportive-expressive group therapy for women with metastatic breast cancer: survival and psychosocial outcome from a randomized controlled trial. *Psychooncology* 2007; 16(4): 277–286. doi: 10.1002/pon.1185.
17. Spiegel D, Butler LD, Giese-Davis J et al. Effects of supportive-expressive group therapy on survival of patients with metastatic breast cancer: a randomized prospective trial. *Cancer* 2007; 110(5): 1130–1138. doi: 10.1002/cncr.22890.
18. Andersen BL, Yang HC, Farrar WB et al. Psychological intervention improves survival for breast cancer patients: a randomized clinical trial. *Cancer* 2008; 113(12): 3450–3458. doi: 10.1002/cncr.23969.
19. Jassim GA, Whitford DL, Hickey A et al. Psychological interventions for women with non-metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (5): CD008729. doi: 10.1002/14651858.CD008729.pub2.
20. Barrera I, Spiegel D. Review of psychotherapeutic interventions on depression in cancer patients and their

- impact on disease progression. *Int Rev Psychiatry* 2014; 26(1): 31–43. doi: 10.3109/09540261.2013.864259.
21. Barron TI, Connolly RM, Sharp L et al. Beta blockers and breast cancer mortality: a population-based study. *J Clin Oncol* 2011; 29(19): 2635–2644. doi: 10.1200/JCO.2010.33.5422.
 22. Cardwell CR, Coleman HG, Murray LJ et al. Beta-blocker usage and prostate cancer survival: a nested case-control study in the UK Clinical Practice Research Data-link cohort. *Cancer Epidemiol* 2014; 38(3): 279–285. doi: 10.1016/j.canep.2014.03.011.
 23. Cardwell CR, Coleman HG, Murray LJ et al. Beta-blocker usage and breast cancer survival: a nested case-control study within a UK clinical practice research data-link cohort. *Int J Epidemiol* 2013; 42(6): 1852–1861. doi: 10.1093/ije/dyt196.
 24. Kim SA, Moon H, Roh JL et al. Postdiagnostic use of beta-blockers and other antihypertensive drugs and the risk of recurrence and mortality in head and neck cancer patients: an observational study of 10,414 person-years of follow-up. *Clin Transl Oncol* 2017; 19(7): 826–833. doi: 10.1007/s12094-016-1608-8.
 25. De Giorgi V, Grazzini M, Benemei S et al. Propranolol for off-label treatment of patients with melanoma: results from a cohort study. *JAMA Oncol* 2018; 4(2): e172908. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.2908.
 26. Powe DG, Voss MJ, Habashy HO et al. Alpha- and beta-adrenergic receptor (AR) protein expression is associated with poor clinical outcome in breast cancer: an immunohistochemical study. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 130(2): 457–463. doi: 10.1007/s10549-011-1371-z.
 27. Desautels M, Bhambhani B, Ram JJ. Comparison of trophic effects of norepinephrine, insulin, and IGF-1 in mouse brown adipocytes. *Am J Physiol* 1996; 270(6 Pt 2): R1287–R1295. doi: 10.1152/ajpregu.1996.270.6.R1287.
 28. Zaglia T, Milan G, Franzoso M et al. Cardiac sympathetic neurons provide trophic signal to the heart via beta2-adrenoceptor-dependent regulation of proteolysis. *Cardiovasc Res* 2013; 97(2): 240–250. doi: 10.1093/cvr/cvs320.
 29. Giese-Davis J, Collie K, Rancourt KM et al. Decrease in depression symptoms is associated with longer survival in patients with metastatic breast cancer: a secondary analysis. *J Clin Oncol* 2011; 29(4): 413–420. doi: 10.1200/JCO.2010.28.4455.
 30. Plotsky PM, Owens MJ, Nemeroff CB. Psychoneuroendocrinology of depression. *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis*. *Psychiatr Clin North Am* 1998; 21(2): 293–307.
 31. Armaiz-Pena GN, Cole SW, Lutgendorf SK et al. Neuroendocrine influences on cancer progression. *Brain Behav Immun* 2013; (Suppl 30): S19–S25. doi: 10.1016/j.bbi.2012.06.005.
 32. Lu YJ, Geng ZJ, Sun XY et al. Isoprenaline induces epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer cells. *Mol Cell Biochem* 2015; 408(1–2): 1–13. doi: 10.1007/s11010-015-2477-0.
 33. Shi M, Liu D, Duan H et al. Catecholamine up-regulates MMP-7 expression by activating AP-1 and STAT3 in gastric cancer. *Mol Cancer* 2010; 9: 269. doi: 10.1186/1476-4598-9-269.
 34. Kim-Fuchs C, Le CP, Pimentel MA et al. Chronic stress accelerates pancreatic cancer growth and invasion: a critical role for beta-adrenergic signaling in the pancreatic microenvironment. *Brain Behav Immun* 2014; 40: 40–47. doi: 10.1016/j.bbi.2014.02.019.
 35. Raju B, Hultstrom M, Haug SR et al. Sympathectomy suppresses tumor growth and alters gene-expression profiles in rat tongue cancer. *Eur J Oral Sci* 2009; 117(4): 351–361. doi: 10.1111/j.1600-0722.2009.00646.x.
 36. Grzanna R, Frondoza CG, Otten U. Sympathectomy inhibits growth of a murine plasmacytoma tumor. *J Auton Nerv Syst* 1985; 13(2): 149–160.
 37. Horvathova L, Padova A, Tillinger A et al. Sympathectomy reduces tumor weight and affects expression of tumor-related genes in melanoma tis-

- sue in the mouse. *Stress* 2016; 19(5): 528–534. doi: 10.1080/10253890.2016.1213808.
38. Lackovicova L, Banovska L, Bundzikova J et al. Chemical sympathectomy suppresses fibrosarcoma development and improves survival of tumor-bearing rats. *Neoplasma* 2011; 58(5): 424–429.
 39. Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. Stress and health: psychological, behavioral, and biological determinants. *Annu Rev Clin Psychol* 2005; 1: 607–628. doi: 10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.144141.
 40. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10(6): 397–409. doi: 10.1038/nrn2647.
 41. Thaker PH, Lutgendorf SK, Sood AK. The neuroendocrine impact of chronic stress on cancer. *Cell Cycle* 2007; 6(4): 430–433. doi: 10.4161/cc.6.4.3829.
 42. Armaiz-Pena GN, Lutgendorf SK, Cole SW et al. Neuroendocrine modulation of cancer progression. *Brain Behav Immun* 2009; 23(1): 10–15. doi: 10.1016/j.bbi.2008.06.007.
 43. Magnon C, Hall SJ, Lin J et al. Autonomic nerve development contributes to prostate cancer progression. *Science* 2013; 341(6142): 1236361. doi: 10.1126/science.1236361.
 44. Naugler WE, Sakurai T, Kim S et al. Gender disparity in liver cancer due to sex differences in MyD88-dependent IL-6 production. *Science* 2007; 317(5834): 121–124. doi: 10.1126/science.1140485.
 45. Huan HB, Wen XD, Chen XJ et al. Sympathetic nervous system promotes hepatocarcinogenesis by modulating inflammation through activation of alpha1-adrenergic receptors of Kupffer cells. *Brain Behav Immun* 2017; 59: 118–134. doi: 10.1016/j.bbi.2016.08.016.
 46. Worlicek M, Knebel K, Linde HJ et al. Splanchnic sympathectomy prevents translocation and spreading of E coli but not S aureus in liver cirrhosis. *Gut* 2010; 59(8): 1127–1134. doi: 10.1136/gut.2009.185413.
 47. Hara MR, Kovacs JJ, Whalen EJ et al. A stress response pathway regulates DNA damage through beta2-adrenoceptors and beta-arrestin-1. *Nature* 2011; 477(7364): 349–353. doi: 10.1038/nature10368.
 48. Chen H, Zhang W, Cheng X et al. β 2-AR activation induces chemoresistance by modulating p53 acetylation through upregulating Sirt1 in cervical cancer cells. *Cancer Sci* 2017; 108(7): 1310–1317. doi: 10.1111/cas.13275.
 49. Feng Z, Liu L, Zhang C et al. Chronic restraint stress attenuates p53 function and promotes tumorigenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109(18): 7013–7018. doi: 10.1073/pnas.1203930109.
 50. Shi M, Du L, Liu D et al. Glucocorticoid regulation of a novel HPV-E6-p53-miR-145 pathway modulates invasion and therapy resistance of cervical cancer cells. *J Pathol* 2012; 228(2): 148–157. doi: 10.1002/path.3997.
 51. Jenkins FJ, Van Houten B, Bovbjerg DH. Effects on DNA damage and/or repair processes as biological mechanisms linking psychological stress to cancer risk. *J Appl Biobehav Res* 2014; 19(1): 3–23. doi: 10.1111/jabr.12019.
 52. Flint MS, Baum A, Chambers WH et al. Induction of DNA damage, alteration of DNA repair and transcriptional activation by stress hormones. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32(5): 470–479. doi: 10.1016/j.psyneuen.2007.02.013.
 53. Lang K, Drell TL, Niggemann B et al. Neurotransmitters regulate the migration and cytotoxicity in natural killer cells. *Immunol Lett* 2003; 90(2–3): 165–172.
 54. Inbar S, Neeman E, Avraham R et al. Do stress responses promote leukemia progression? An animal study suggesting a role for epinephrine and prostaglandin-E2 through reduced NK activity. *PLoS One* 2011; 6(4): e19246. doi: 10.1371/journal.pone.0019246.
 55. Qiao G, Chen M, Bucsek MJ et al. Adrenergic Signaling: A targetable checkpoint limiting development of the antitumor immune response. *Front Immunol* 2018; 9: 164. doi: 10.3389/fimmu.2018.00164.
 56. Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW et al. The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(3): 240–248. doi: 10.1038/nrc1820.
 57. Thaker PH, Han LY, Kamat AA et al. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat Med* 2006; 12(8): 939–944. doi: 10.1038/nm1447.
 58. Le CP, Nowell CJ, Kim-Fuchs C et al. Chronic stress in mice remodels lymph vasculature to promote tumour cell dissemination. *Nat Commun* 2016; 7: 10634. doi: 10.1038/ncomms10634.
 59. Tilan J, Kitlinska J. Sympathetic neurotransmitters and tumor angiogenesis-link between stress and cancer progression. *J Oncol* 2010; 2010: 539706. doi: 10.1155/2010/539706.
 60. Nagaraja AS, Dood RL, Armaiz-Pena G et al. Adrenergic-mediated increases in INHBA drive CAF phenotype and collagens. *JCI Insight* 2017; 2(16): 93076. doi: 10.1172/jci.insight.93076.
 61. Lin KT, Wang LH. New dimension of glucocorticoids in cancer treatment. *Steroids* 2016; 111: 84–88. doi: 10.1016/j.steroids.2016.02.019.
 62. Thaker PH, Sood AK. Neuroendocrine influences on cancer biology. *Semin Cancer Biol* 2008; 18(3): 164–170. doi: 10.1016/j.semcancer.2007.12.005.
 63. Spiegel D. Embodying the mind in psychooncology research. *Adv Mind Body Med* 1999; 15(4): 267–273; discussion 275–281. doi: 10.1054/ambm.1999.0102.
 64. Dhabhar FS. The short-term stress response – Mother nature's mechanism for enhancing protection and performance under conditions of threat, challenge, and opportunity. *Front Neuroendocrinol* 2018; 49: 175–192. doi: 10.1016/j.ynfrne.2018.03.004.
 65. Chochinov HM. Depression in cancer patients. *Lancet Oncol* 2001; 2(8): 499–505. doi: 10.1016/S1470-2045(01)00456-9.
 66. Grygier B, Kubera M, Wrona D et al. Stimulatory effect of desipramine on lung metastases of adenocarcinoma MADB 106 in stress highly-sensitive and stress non-reactive rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2018; 80(Pt C): 279–290. doi: 10.1016/j.pnpbp.2017.04.024.
 67. Lang K, Drell TL, Lindecke A et al. Induction of a metastatogenic tumor cell type by neurotransmitters and its pharmacological inhibition by established drugs. *Int J Cancer* 2004; 112(2): 231–238. doi: 10.1002/ijc.20410.
 68. Breitbart W, Rosenfeld B, Pessin H et al. Meaning-centered group psychotherapy: an effective intervention for improving psychological well-being in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33(7): 749–754. doi: 10.1200/JCO.2014.57.2198.
 69. Gordon JS. Mind-body medicine and cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008; 22(4): 683–708. doi: 10.1016/j.hoc.2008.04.010.
 70. Goldfarb Y, Ben-Eliyahu S. Surgery as a risk factor for breast cancer recurrence and metastasis: mediating mechanisms and clinical prophylactic approaches. *Breast Dis* 2006–2007; 26: 99–114.
 71. Ben-Eliyahu S. The promotion of tumor metastasis by surgery and stress: immunological basis and implications for psychoneuroimmunology. *Brain Behav Immun* 2003; 17 (Suppl 1): S27–S36.
 72. Benish M, Bartal I, Goldfarb Y et al. Perioperative use of beta-blockers and COX-2 inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor metastasis. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(7): 2042–2052. doi: 10.1245/s10434-008-9890-5.
 73. Neeman E, Zmora O, Ben-Eliyahu S. A new approach to reducing postsurgical cancer recurrence: perioperative targeting of catecholamines and prostaglandins. *Clin Cancer Res* 2012; 18(18): 4895–4902. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1087.
 74. Horowitz M, Neeman E, Sharon E et al. Exploiting the critical perioperative period to improve long-term cancer outcomes. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12(4): 213–226. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.224.
 75. Grossarth-Maticek R, Eysenck HJ, Pfeifer A et al. The specific action of different personality risk factors on cancer of the breast, cervix, corpus uteri and other types of cancer: a prospective investigation. *Personal Individ Differ* 1997; 23(6): 949–960. doi: 10.1016/S0191-8869(97)00099-8.
 76. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H et al. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002; 3(11): 991–998. doi: 10.1038/ni1102-991.
 77. Tilan J, Kitlinska J. Neuropeptide Y (NPY) in tumor growth and progression: Lessons learned from pediatric oncology. *Neuropeptides* 2016; 55: 55–66. doi: 10.1016/j.npep.2015.10.005.

Detekce *EGFR* mutací v cirkulující nádorové DNA (ctDNA) v plazmě – mezilaboratorní porovnání referenčních laboratoří v České republice

Detection of *EGFR* Mutations in Circulating Tumor DNA (ctDNA) Retrieved from Plasma – Interlaboratory Quality Assessment in the Czech Republic

Čapková L.¹, Kalinová M.¹, Tichá I.², Parobková E.³, Matějčková M.³, Vošmiková H.⁴, Horký O.⁵, Bartáková K.⁵, Drábek J.⁶, Bajerová M.⁷, Dundr P.²

¹ Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN Motol, Praha

² Ústav patologie, 1. LF UK a VFN v Praze

³ Oddělení patologie a molekulární medicíny, Thomayerova nemocnice, Praha

⁴ Fingerlandův ústav patologie, LF UK a FN Hradec Králové

⁵ Oddělení onkologické patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁶ Ústav molekulární a translační medicíny, LF UP v Olomouci

⁷ Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

Souhrn

Úvod: Mutační analýza genu pro receptor epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – *EGFR*) z nádorové tkáně je v současnosti standardním testem u pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic. Molekulární testování cirkulující nádorové DNA (circulating tumor DNA – ctDNA) z plazmy se ukazuje být spolehlivou alternativou detekce mutací v případech, kdy není možné získat biotický či cytologický vzorek z nádoru či je třeba monitorovat léčebnou odpověď pomocí opakovaných vyšetření. Navíc dle recentních prací ctDNA lépe odráží heterogenitu nádorového procesu než odběr z izolované nádorové léze či metastázy. Za účelem zhodnocení analytické kvality testování mutací v genu *EGFR* z ctDNA izolované z plazmy bylo zorganizováno mezilaboratorní porovnání v rámci referenčních laboratoří prediktivní diagnostiky v České republice. **Materiál a metody:** Celkem 7 laboratořím bylo zasláno 13 komerčně dostupných referenčních vzorků 2 ml plazmy obsahující nejčastější senzitivní mutace genu *EGFR* (delece v exonu 19, L858R) a rezistentní mutaci T790M s frekvencí mutací 5; 0,5 a 0,05 %. Jeden vyšetřovaný vzorek obsahoval nemutovanou DNA. Vzorky byly analyzovány metodami standardně využívanými v diagnostické praxi. V 6 ze 7 laboratoří byl použit cobas® *EGFR* Mutation Test v2, v 1 laboratoři Super-ARMS® *EGFR* Mutation Detection Kit. **Výsledky:** Určeno bylo 91 genotypů s celkovou chybovostí 24,2 % (22/91). Na 0,5% a vyšší úrovni mutační frekvence činila celková chybovost 3,2 % (2/63), na 5% úrovni 0 % (0/35). Nebyly detekovány žádné falešně pozitivní výsledky. Platforma cobas® dosáhla konzistentně úspěšné detekce na hladině 0,05 % pro delece v exonu 19. Pro mutace L858R a T790M byl práh detekce nad hodnotou 0,5 %. **Závěr:** Naše výsledky ukazují na limitovanou citlivost vyšetření mutací *EGFR* z plazmy, a to zejména mutace T790M. Obzvláště pro vyšetřování ctDNA z plazmy, jejíž frakce může být velice nízká (až 0,01 %), je nutné klást důraz na používání vysoce senzitivních molekulárních metod. Výsledky tohoto porovnání kvality potvrzují nutnost pokusu o rebiopsii u pacientů s negativním výsledkem, neboť oproti vyšetření solidního vzorku tkáně stoupá podíl falešně negativních případů.

Klíčová slova

cirkulující DNA – tekutá biopsie – receptor epidermálního růstového faktoru – nemalobuněčný karcinom plic – externí posouzení kvality

Práce byla realizována za podpory firmy AstraZeneca a podpořena projektem (Ministerstva zdravotnictví) koncepčního rozvoje výzkumné organizace 00064203 (FN MOTOL).

This work was supported by grants of AstraZeneca and the project of the Ministry of Health number 00064203 (Motol University Hospital).

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Linda Čapková, Ph.D.

Ústav patologie a molekulární medicíny

2. LF UK a FN Motol

V Úvalu 84

150 06 Praha 5

e-mail: linda.capkova@fnmotol.cz

Obdrženo/Submitted: 4. 6. 2018

Přijato/Accepted: 1. 8. 2018

doi: 10.14735/amko2018353

Summary

Background: Detection of *EGFR* mutations in tumor tissue represents a standard testing procedure in patients with non-small cell lung cancer. Molecular testing of circulating tumor DNA (ctDNA) in plasma enables detection of mutations in cases where tumor specimens are unavailable or when monitoring of therapeutic responses is necessary. In addition, according to the recent literature, ctDNA better reflects the heterogeneity of the neoplastic cell population than isolated tumor lesion or metastasis. We report a national interlaboratory evaluation aimed at assessing the analytical quality of ctDNA *EGFR* testing in plasma across seven reference laboratories in the Czech Republic. **Material and methods:** Aliquots of 13 plasma samples were sent to 7 laboratories and consisted of commercially available 2 ml plasma specimens of genomic DNA with mutant allelic frequencies of 5, 0.5, 0.05, and 0% of the most common sensitizing mutations (deletion in exon 19, L858R) and the resistance mutation T790M. DNA extraction and *EGFR* testing were performed according to standard procedures. In 6/7 laboratories the cobas® *EGFR* Mutation Test v2 was used. One laboratory employed the Super-ARMS® *EGFR* Mutation Detection Kit. **Results:** In total, 91 genotypes were determined with an overall error rate of 24.2% (22/91). The overall error rates were 3.2% (2/63) for the 0.5% mutation frequency and 0% for the 5% mutation frequency (0/35), respectively. No false positive results were reported. The cobas® method achieved consistent results with the 0.05% mutation frequency for the exon 19 deletion. For L858R and T790M mutations, the threshold was above the 0.5% frequency. **Conclusions:** The results show that *EGFR* testing for ctDNA in plasma has limited sensitivity, especially for detection of the T790M mutation. Particularly, in ctDNA testing of very low mutated DNA plasma fractions (below 0.01%), emphasis should be placed on the use of highly sensitive molecular methods. The outcomes of this quality assessment confirm the need for rebiopsy in patients with negative plasma results because of a higher false negative rate in comparison to tissue testing.

Key words

circulating DNA – liquid biopsy – epidermal growth factor receptor – non-small cell lung cancer – quality control

Úvod

Karcinom plic (lung cancer – LC) zůstává globálně hlavní příčinou mortality na nádorová onemocnění. Většina pacientů je stále diagnostikována v pokročilém stadiu s nepříznivou prognózou [1]. Objevení řídících mutací v genu kódujícím receptor epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – *EGFR*) jako primární onkogenní změny u části adenokarcinomů plic vedlo k vývoji specifických tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) tohoto receptoru [2]. Mutace genu *EGFR* se vyskytují zejména v jeho intracelulární doméně, v exonu 18–21. Celosvětově jsou přítomny u 10–30 % pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) [3,4], v evropské (kavkazské) populaci jsou identifikovány přibližně u 10 % nemocných [5]. Delece v exonu 19 (del 19) a bodové mutace L858R (c.2573T>G, c.2573_2574T-G>GT; p.Leu858Arg) v exonu 21 genu *EGFR* představují 85–90 % všech popsaných mutací genu *EGFR* a souvisejí se zvýšenou senzitivitou pacientů k léčbě *EGFR*-TKI [2]. Oproti tomu bodová substituce c.2369C>T, vedoucí k záměně aminokyseliny threonin za methionin v kodonu 790 (p.Thr790Met, T790M), a inzercie v exonu 20 jsou asociovány s rezistencí na *EGFR*-TKI [6,7]. U pacientů s pokročilým NSCLC a prokázanou senzitivní mutací *EGFR*, kteří byli léčeni *EGFR*-TKI

(gefitinibem, erlotinibem či afatinibem) zaznamenalo několik velkých klinických studií signifikantní prodloužení intervalu do progresu onemocnění. Došlo též k prodloužení celkové délky přežití (na více než 24 měsíců) a zlepšení kvality života ve srovnání s pacienty léčenými konvenční chemoterapií [8–12]. Pacienti s pokročilým NSCLC neskvamózní histologie by proto měli být vyšetřeni na přítomnost mutací genu *EGFR* před zahájením léčby 1. linie. V průběhu 10–14 měsíců léčby *EGFR*-TKI se u naprosté většiny pacientů vyvine v důsledku nádorové heterogenity klonální evoluce a selekce rezistence vůči této terapii. Ta je až v 60 % případů způsobena bodovou mutací T790M v exonu 20 [3,13,14]. V nedávné době byly vyvinuty ireverzibilní TKI 3. generace (osimertinib, rociletinib) namířené též proti *EGFR* mutaci T790M a překonávající tuto rezistenci [15]. Randomizované studie prokázaly významný rozdíl v přežití pacientů s mutací T790M léčených osimertinibem oproti chemoterapii [16], a proto posílil význam opakování biopsie při progresi onemocnění za účelem detekce této genetické změny.

Primárním zdrojem materiálu pro molekulární analýzu u pacientů s pokročilým LC jsou tradičně vzorky tkáně získané biopsií, příp. vzorky cytologické. Nicméně u velké části pacientů s metastatickým nádorovým onemocněním není možné tento mate-

riál pro nepřístupnost léze získat vůbec či s ohledem na jejich klinický stav provádět vyšetření opakovaně a monitorovat tak dynamický vývoj mutačního stavu nádoru v průběhu terapie [17]. Rovněž v rámci vhodně navržených rozsáhlých klinických studií (IPASS, INTEREST, FLEX) bylo pouze u 20–40 % pacientů možné získat k molekulárnímu vyšetření dostatek materiálu ze solidní léze [8,10,18,19]. Dalším limitujícím faktorem odběru z jednoho ložiska (primárního či metastatického) je fakt, že nemusí odrážet biologickou heterogenitu nádoru a jeho metastáz [20,21].

Neinvasivním zdrojem materiálu pro detekci *EGFR* mutací se v současnosti ukazuje být tzv. tekutá biopsie, resp. jedna z jejích forem, stanovení volné nádorové DNA cirkulující v plazmě (circulating tumor DNA – ctDNA) [22,23]. Přestože mechanismus uvolňování ctDNA do krve není přesně známý, zřejmě se jedná o proces úzce spjatý s apoptózou či nekrózou nádorových buněk a zčásti může jít i o aktivní sekreci [23–25]. Výhodou ctDNA je, že dle experimentálních výsledků obsahuje reprezentativní složky celého nádorového genomu [26]. Rovněž četné klinické studie prokázaly, že její detekce v periferní krvi u pacientů s LC ve vysokém procentu případů koreluje s nálezem mutace v nádorové tkáni, a tudíž může být použita k určení mutačního stavu *EGFR* a predikci účinnosti

léčby *EGFR*-TKI [22,27–33]. Též aktualizované doporučené postupy profesních společností College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer a Association for Molecular Pathology uvádějí vyšetření ctDNA ze vzorku plazmy jako alternativní test mutačního statusu v případě, že vzorek solidní tkáně není dostačující anebo není k dispozici [34]. Přes všechny výhody testování plazmy je nutno podotknout, že plazmatická DNA je vysoce fragmentovaná (nejčastěji o velikosti okolo 180 bp), což znesnadňuje účinnou amplifikaci cílové oblasti, a může být přítomna ve velmi nízké koncentraci. Frakce ctDNA z celkové volné DNA v plazmě (circulating free DNA – cfDNA) kolísá mezi 0,01 a 10 % [35,36]. Proto je v posledním desetiletí věnována velká pozornost vývoji vysoce citlivých, specifických a v neposlední řadě cenově dostupných molekulárních metod k detekci ctDNA [23,29,31,37–43].

Pro diagnostickou praxi byly regulačními orgány Evropské unie i Spojených států amerických (European Medicine Agency, U.S. Food and Drug Administration) v nedávné době schváleny první testy k provádění testování *EGFR* z plazmy u pacientů s LC jako pre-

diktoru léčebné odpovědi na terapii gefitinibem v případech, kde není možné získat diagnostický vzorek tkáně [25]. Mezi tyto testy patří zejména cobas® *EGFR* Mutation Test v2 [44] založený na alelicky specifické polymerázové řetězové reakci (polymerase chain reaction – PCR) a Therascreen® *EGFR* RGQ Plasma PCR kit [45]. Navíc se ukázala metoda detekce ctDNA vhodná k monitorování vývoje rezistence na léčbu *EGFR*-TKI a relapsu onemocnění [29,46,47].

Vzhledem ke skutečnosti, že v Evropě nebylo do počátku roku 2018 širšímu počtu laboratoří dostupné externí hodnocení kvality testování mutačního stavu *EGFR* ctDNA v plazmě u pacientů s NCSLC, bylo zorganizováno mezilaboratorní porovnání na úrovni ČR. Cílem této studie bylo zhodnotit účinnost metod používaných v referenčních laboratořích prediktivní diagnostiky v ČR k detekci *EGFR* mutací v krevní plazmě.

Materiál a metody

Vzorky

V rámci studie byly každou ze 7 zúčastněných referenčních laboratoří (tab. 1) vyšetřovány 2 totožné sady 13 standardů obsahujících 2 ml plazmy značené „EGFR

Tab. 1. Seznam zúčastněných referenčních laboratoří prediktivní diagnostiky.

Ústav patologie 1. LF UK a VFN v Praze
Ústav patologie a molekulární medicíny 2. LF UK a FN Motol
Oddělení patologie a molekulární medicíny, Thomayerova nemocnice, Praha
Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN Hradec Králové
Oddělení onkologické patologie, Masarykův onkologický ústav, Brno
Ústav molekulární a translační medicíny LF UP v Olomouci
Centrum molekulární biologie a genové terapie, Interní hematologická a onkologická klinika LF MU a FN Brno

cfDNA Ring Trial Pack 1 Plasma DNA“ a „EGFR cfDNA Ring Trial Pack 2 Plasma DNA“ (Horizon Discovery Group plc, Velká Británie). Testovány byly 4 sady různých mutací genu *EGFR* s frekvencí mutované alely 5; 0,5 a 0,05 % a jeden vzorek bez mutované DNA (wild type) (tab. 2).

Tab. 2. Vyšetřované standardy (Horizon Discovery Group plc – standard samples).

Číslo vzorku	Katalogové číslo	Mutace <i>EGFR</i>	Frekvence mutované alely v %	Celkový počet kopií <i>EGFR</i> ve 2 ml plazmy	Počet mutovaných kopií <i>EGFR</i> ve 2 ml plazmy
1	HD-C1138	T790M	0,05	120 000	60
2	HD-C1139	T790M	0,5	120 000	600
3	HD-C1140	T790M	5	120 000	6000
4	HD-C1141	L858R	0,05	120 000	60
5	HD-C1142	L858R	0,5	120 000	600
6	HD-C1143	L858R	5	120 000	6000
7	HD-C1144	ΔE746_A750	0,05	120 000	60
8	HD-C1145	ΔE746_A750	0,5	120 000	600
9	HD-C1146	ΔE746_A750	5	120 000	6000
10	HD-C1221	T790M/L858R	0,05	120 000	60
11	HD-C1220	T790M/L858R	0,5	120 000	600
12	HD-C1219	T790M/L858R	5	120 000	6000
13	HD-C1147	wild type	0	120 000	0

Pozn.: Standard ΔE746_A750 je registrovaný v databázi COSMIC jako nejčastější z delecí v exonu 19 genu *EGFR* [57].

Tab. 3. Výsledky genotypizace vyšetřovaných standardů plazmy v jednotlivých referenčních laboratořích (I–VII).

Číslo vzorku	Standard	I	II	III	IV	V	VI	VII
1	T790M 0,05 %	WT	WT	WT	WT	WT	WT	WT
2	T790M 0,5 %	T790M	T790M	T790M	T790M	T790M	T790M	WT
3	T790M 5 %	T790M	T790M	T790M	T790M	T790M	T790M	T790M
4	L858R 0,05 %	WT	WT	WT	WT	WT	WT	L858R
5	L858R 0,5 %	L858R	L858R	L858R	L858R	L858R	L858R	L858R
6	L858R 5 %	L858R	L858R	L858R	L858R	L858R	L858R	L858R
7	ΔE746_A750 0,05 %	del 19	del 19	del 19	del 19	del 19	del 19	del 19
8	ΔE746_A750 0,5 %	del 19	del 19	del 19	del 19	del 19	del 19	del 19
9	ΔE746_A750 5 %	del 19	del 19	del 19	del 19	del 19	del 19	del 19
10	T790M/L858R 0,05 %	WT	L858R	L858R	WT	WT	WT	L858R
11	T790M/L858R 0,5 %	T790M/ L858R	T790M/ L858R	L858R	T790M/ L858R	T790M/ L858R	T790M/ L858R	T790M/ L858R
12	T790M/L858R 5 %	T790M/ L858R	T790M/ L858R	T790M/ L858R	T790M/ L858R	T790M/ L858R	T790M/ L858R	T790M/ L858R
13	(WT)	WT	WT	WT	WT	WT	WT	WT

del 19 – delece v exonu 19 genu *EGFR*, WT – wild type, nemutovaná DNA

Vzorky plazmy byly až do zpracování uchovávány při -80°C .

Extrakce DNA

K izolaci cfDNA z plazmy byl použit v 6 případech certifikovaný (*in vitro* diagnostics – CE IVD) izolační kit cobas® cfDNA Sample Preparation Kit (Roche Molecular Systems Inc., Švýcarsko), v jednom případě pak CE IVD kit QIAamp Circulating Nucleic Acid Kit (Qiagen, Německo). Postupováno bylo dle instrukcí výrobce. Izolovaná cfDNA byla eluována do 100 ml DNA elučního pufru, z nichž bylo po finální centrifugaci k dalšímu použití odebráno 80 ml eluátu. Koncentrace DNA byla kvantifikována pomocí spektrofotometru NanoDrop® ND-1000 (Thermo Fisher Scientific, USA) či VivaSpec® (Sartorius Stedim Biotech, Německo) nebo semikvantitativně elektroforeticky. Extrahovaná cfDNA byla uchována při -20°C , příp. byla analyzována bezprostředně po izolaci.

Mutační analýza pomocí PCR (COBAS®, Super-ARMS®)

Mutační stav genu *EGFR* v cfDNA izolované z plazmy byl stanoven pomocí PCR

v reálném čase. V 6 laboratořích byl použit kit cobas® *EGFR* Mutation Test v2 (Roche Molecular Systems Inc., Švýcarsko) na přístroji cobas® 4800 (Roche Molecular Systems Inc., Švýcarsko). Tato sada detekuje mutace G719A/C/S v exonu 18, 29 různých delecí v exonu 19, mutace S768I, T790M a 5 odlišných inzercí v exonu 20 a mutace L858R a L861Q v exonu 21. Pro každou reakci bylo použito 25 ml neředěného eluátu cfDNA. V jedné z referenčních laboratoří byly vzorky vyšetřovány kitem Super-ARMS® *EGFR* Mutation Detection Kit (AmoyDx, ČLR) využívajícím ARMS-PCR (amplification refractory mutation system – ARMS) na přístroji Stratagene Mx3000P® (Agilent Technologies, USA). Vyšetřované mutace jsou obdobné jako u předchozího výrobce, navíc sada umožňuje detekci jedné další inzerce v exonu 20. Reakční směsi a jejich analýza byly provedeny podle instrukcí výrobců.

Výsledky

Výsledky genotypizace v jednotlivých referenčních laboratořích jsou shrnuty v tab. 3.

Mutace T790M v exonu 20 ve standardu obsahujícím tuto mutaci s frekvencí 0,05 % nebyla detekována ani jedním kitem a žádným z účastníků studie. Metodou cobas® byla ve vzorcích s frekvencí 0,5 a 5 % detekována všemi zúčastněnými laboratořemi, metodou Super-ARMS® pak pouze ve vzorku s mutační frekvencí 5 %. Mutace L858R v exonu 21 nebyla metodou cobas® detekována ve vzorku s frekvencí 0,05 % žádným účastníkem, naopak vzorky s frekvencí mutace 0,5 a 5 % byly správně identifikovány všemi zúčastněnými laboratořemi. Metodou Super-ARMS® byla anotovaná varianta L858R detekována ve všech vzorcích, tj. s frekvencí 0,05; 0,5 a 5 %. Delece v exonu 19 (c.2235_2249del15, ΔE746_A750) byla oběma metodami a všemi účastníky stanovena ve všech vzorcích s touto anotovanou genetickou změnou, tj. s mutační frekvencí 0,05; 0,5 a 5 %. Kombinací mutací T790M a L858R detekovali všichni účastníci správně ve vzorku s 5 % frekvencí obou mutací. Správně zaznamenalo obě varianty ve vzorku s 0,5 % frekvencí obou mutací 6 ze 7 laboratoří, přičemž v 1 la-

boratoři byla detekována pouze varianta L858R. Ve vzorku s frekvencí 0,05 % nebyly varianty detekovány na 4 pracovištích. Ve 2 laboratořích byla detekována pouze varianta L858R, žádný z účastníků nezachytil v tomto vzorku anotovanou variantu T790M. Vzorky s nemutovanou (wild type) DNA byly shodně všemi zúčastněnými hodnoceny jako negativní. Žádné falešně pozitivní výsledky nebyly zaznamenány.

Průměrná chybovost byla vypočítána jako součet všech falešně pozitivních a falešně negativních výsledků dělený počtem všech vyšetření. Celkově bylo stanoveno 91 genotypů s průměrnou chybovostí 24,2 % (22/91). Průměrná chybovost činila v případě vyšetření senzitivních mutací 14,3 % (6/42), pro mutaci T790M 38,1 % (16/42) a pro wild type DNA 0 % (0/7). Vezmeme-li v úvahu pouze výsledky s frekvencí mutací 0,5 % a vyšší a vyšetření wild type DNA, činila celková chybovost 3,2 % (2/63). Pro výstupy na úrovni 5% frekvence mutací a wild type DNA dosáhla chybovost 0 % (0/35). Ve všech případech se jednalo o falešně negativní výsledky.

Při porovnání obou použitých metod byla chybovost obdobná (24,4 % (19/78) u testu cobas®, resp. 23,1 % (3/13) u metody Super-ARMS®).

Diskuze

S rozvojem terapeutických možností v oblasti péče o pacienty s pokročilým NSCLC je kladen důraz na precizní molekulární diagnostiku potenciálních léčebných cílů u co největšího procenta nemocných. Jedná se zejména o primární detekci mutací genu *EGFR* a možnost monitorování léčby *EGFR*-TKI s případným vznikem rezistence. Rezistentní mutace T790M v exonu 20 genu *EGFR* se vyskytuje až u 60 % pacientů jako sekundární rezistence v důsledku léčby *EGFR*-TKI. Její detekce představuje novou výzvu, neboť hraje klíčovou roli v indikaci *EGFR*-TKI 3. generace (osimertinibu) [14,48]. Molekulární vyšetření z opakované biopsie v době progresu onemocnění tak ovlivňuje další terapeutická rozhodnutí. Vzhledem k jednoduchosti a nízkému riziku odběru periferní krve pro následnou separaci plazmy v porovnání s invazivním biotickým

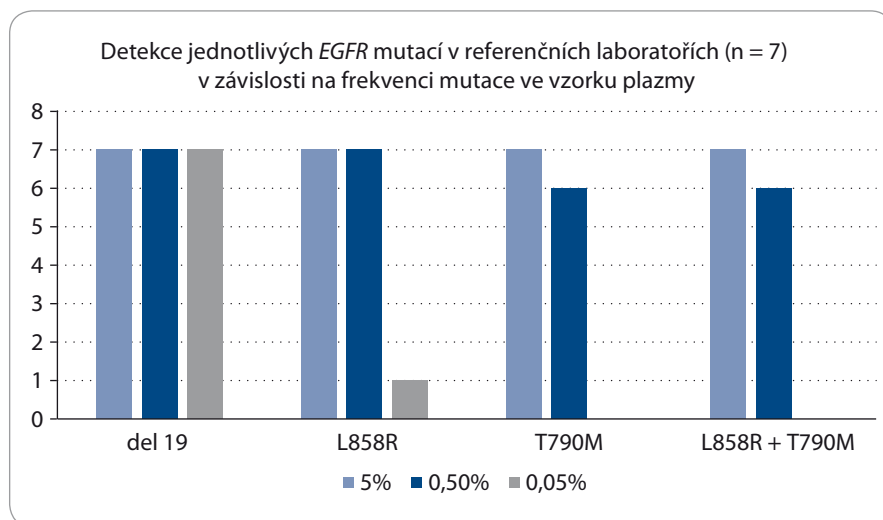
či cytologickým odběrem a u pacientů, kde není možné získat materiál z primárního nádoru, se detekce *EGFR* mutací z ctDNA izolované z plazmy (tzv. tekutá biopsie) stává metodou první volby. Zatímco malý biotický vzorek nemusí být reprezentativní pro celkovou nádorovou masu [49], vzorek tekuté biopsie je rychle dostupný, postihuje intra- a intertumorální heterogenitu, a může tak představovat výhodné řešení pro monitorování molekulárních změn v nádoru, léčebné odpovědi či sekundárně vzniklé rezistence na cílenou terapii [35].

Prediktivní vyšetření ctDNA nicméně skýtá i řadu nevýhod. Frakce ctDNA kolísá mezi 0,01 až více než 10 % cfDNA v závislosti na typu nádoru, stadiu nádorového onemocnění, celkovém množství nádorových buněk a jejich schopnosti invadovat do cévního řečiště [35,36]. K obtížné detekci navíc přispívá vysoká fragmentace ctDNA. K vyšetření *EGFR* ctDNA z plazmy byla v posledních několika letech vyvinuta celá řada metod založených primárně na PCR [37]. Pouze u části z nich jsou však k dispozici spolehlivá data z prospektivních validačních studií s porovnáním výsledků s referenční nádorovou tkání. Aby mohlo dojít k rozšíření detekčních platform do praxe, musejí tyto být navíc komfortní, efektivní a současně ekonomicky únosné. Jedná se jak o přístupy digitální PCR (droplet digital PCR; beads, emulsions, amplification and magnetics – BEAMing dPCR; chip-based dPCR), tak platformy nedigitální (cobas®, theascreen®). Samozřejmě nelze opomenout možnosti sekvenování nové generace (new generation sequencing – NGS). Metody digitální PCR v kapičkách reakční směsi dosahují sice velmi nízkého limitu detekce (limit of detection – LoD), a to až 0,01 %, nicméně jsou poměrně finančně i časově náročné [38]. Senzitivita a specifita detekce ctDNA jednotlivých metod se při porovnávání vůči nádorové tkáni dle použité technologie do jisté míry liší, avšak konkordance výsledků je vysoká (okolo 90 %) [39,49]. Pro detekci delecí v exonu 19 a mutace L858R se u různých platform pohybuje senzitivita mezi 67–93 % a specifita mezi 87–100 %. Detekce rezistentní mutace T790M má sen-

zitivitu a specifitu o něco nižší (61–81, resp. 58–67 %) [29,31,36,40,41,43,50].

K zavedení vyšetřování ctDNA do klinické praxe je nutná spolehlivost a reprodukovatelnost výsledků molekulárního vyšetření, garantovaná úspěšnými výsledky externí a interní kontroly kvality. Evropská poskytovatelé kontrol kvality pod záštitou organizace International Quality Network for Pathology v roce 2016 provedli průzkum používaných metodik k testování ctDNA z plazmy u genů *EGFR* a *RAS* na 167 pracovištích v různých zemích [51]. Na jeho základě v létě 2017 zorganizovali za účasti 32 vybraných laboratoří z celého světa společné pilotní kolo externího posouzení kvality (external quality assessment – EQA) pro izolaci a analýzu *EGFR* ctDNA z plazmy [52]. V letošním roce je organizováno pilotní schéma EQA pro široký okruh zájemců [53]. Vzhledem k dosavadní nedostupnosti EQA vyšetřování *EGFR* ctDNA v plazmě bylo zorganizováno mezilaboratorní porovnání na úrovni ČR. V rámci naší studie jsme v 7 referenčních laboratořích ČR za použití komerčně dostupného standardizovaného materiálu (s 5; 0,5 a 0,05% frekvencí mutací) validovali metodiku testování mutačního stavu *EGFR* u pacientů s NSCLC.

Ke genotypizaci byly použity 2 různé metodiky, přičemž jejich celková chybovost byla obdobná (24,4 % (19/78) u metody cobas®, resp. 23,1 % (3/13) u metody Super-ARMS®). Platforma Super-ARMS® však byla zastoupena pouze jednou laboratoří a co se týče porovnání obou metodik, nelze z této práce vyvozovat bližší závěry. Obě metody použité ve studii jsou schopné poměrně spolehlivě správně detekovat mutaci s vyšší než 0,5% frekvencí jak senzitivních mutací (del 19, L858R), tak rezistentní mutace T790M. U vyšetření s frekvencí mutací 0,5 % a vyšší a vyšetření wild type DNA činila celková chybovost 3,2 %. Při posouzení vzorků s frekvencí mutací 5 % byly všechny výsledky správné (chybovost 0 %, 0/35). Nejnížší citlivost obou metod pro detekci varianty T790M se projevuje při typizaci vzorků s velmi nízkým podílem (0,05 %) mutované ctDNA (graf 1). Metoda cobas® dosáhla v nejnovějších publikovaných studiích pro detekci T790M v plazmě senzitivity



Graf 1. Přehled výsledků genotypizace v závislosti na typu a frekvenci detekované mutace ve vzorku plazmy.

del 19 – delece v exonu 19 genu *EGFR*

60–73 % a specifity 67–81 % při LoD 0,1 % [29,50]. V naší srovnávací studii bylo pro detekci T790M dosaženo LoD 0,5 % v 100 % (6/6) laboratořích používajících tuto metodu. Pro samotné senzitivní mutace dosáhlo 0,5% LoD 83,3 % (5/6) laboratořích, pro del 19 byl v 100 % (6/6) pracovišť LoD min. 0,05 %. Ukázalo se, že analytická senzitivita metodiky cobas® v rámci naší studie je konzistentní se senzitivitou udávanou výrobcem (0,75 % pro del 19 a 1 % pro mutace L858R a T790M) [54]. Pro kit Super-ARMS® *EGFR* Mutation Detection Kit je analytická senzitivita udaná výrobcem 0,2 % pro deleci E746_A750 v exonu 19, pro mutaci L858R a rovněž pro mu-

taci T790M. Této citlivosti nebylo ve studii dosaženo v jednom případě, a to pro mutaci T790M. Mutace L858R a del 19 byly zachyceny ve všech případech, tj. i ve vzorcích s frekvencí mutantní alely 0,05 %.

Poměrně vysoké procento chybovosti této studie oproti jiným běžně prováděným molekulárním testům je možné vysvětlit použitím metod s vyšším limitem detekce, než byla nejnižší vyšetřovaná alelická frekvence 0,05 %. Obzvláště pro vyšetřování ctDNA z plazmy s velice nízkou frakcí (až 0,01 %) je k získání spolehlivých výsledků testování nutné použití vysoce senzitivních molekulárních metod. Optimální senzitivita pro de-

tekci ctDNA v současné době však není zřejmá. Pro použití v klinické praxi je rovněž třeba vyřešit standardizaci preanalytické fáze, zejména odběr vzorku periferní krve (vč. typu odběrové zkumavky) a jeho zpracování, především dodržení časových limitů mezi odběrem, oddělením plazmy a izolací nukleových kyselin, jejíž řešení však přesahuje rámec této publikace.

Z praktického hlediska z průběhů našich prací vyplývá, že standardně používané metodiky detekce *EGFR* ctDNA jsou schopné detekovat nejčastější senzitivní mutace (zejména del 19) s vysokou spolehlivostí, a být tak podkladem pro léčbu *EGFR*-TKI. V případě detekce sekundárně vzniklé rezistentní mutace T790M v ctDNA je výsledek možné brát jako východisko pro indikaci léčby TKI 3. generace. Obdobná léčebná odpověď u pacientů s touto mutací v plazmě jako v primárním nádoru byla prokázána v rámci několika klinických studií [29,50]. Díky tekuté biopsii by se tak s ohledem na frekvenci mutace T790M a na senzitivitu vyšetření ctDNA mohlo vyhnout biopsickému či cytologickému odběru více než 50 % pacientů s rezistencí na léčbu TKI [55]. Detekce ctDNA může být negativně ovlivněna nízkou nádorovou náloží, bloádou cytotoxickými léky či preanalytickými a analytickými faktory, především výběrem metody kvantifikace a analýzy ctDNA [56]. V případě negativního výsledku je proto všeobecně doporučována maximální snaha o získání materiálu z nádorového ložiska (schéma 1).

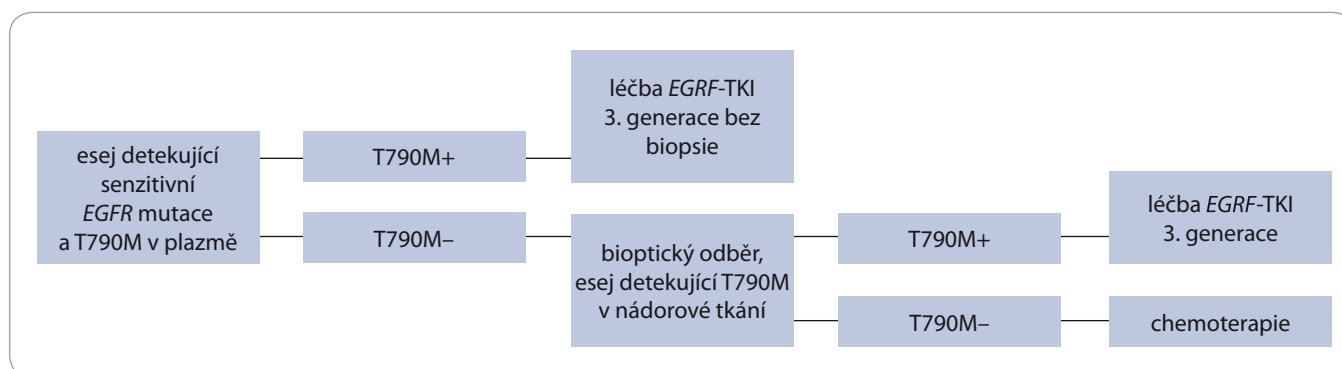


Schéma 1. Algoritmus vyšetřování sekundární rezistentní mutace T790M genu *EGFR* z plazmy.

Genotypizace mutace T790M z plazmy při vzniku rezistence na léčbu *EGFR*-TKI u *EGFR* pozitivních pacientů je možná před biopsickým odběrem. K vyšetření T790M z nádorové tkáně získané rebiopsií je možné přistoupit až při negativním molekulárním výsledku z plazmy. Modifikováno dle Oxnard et al [55].

TKI – inhibitor tyrozinkinázového receptoru

Závěr

Tekutá biopsie se stává realitou každodenní klinické praxe. Testování mutačního stavu *EGFR* z ctDNA z plazmy má potenciál získat si své trvalé místo v rutinní diagnostice a monitorování léčby pacientů s NSCLC, zejména vezmeme-li v potaz, že extrakci cfDNA a stanovení mutačního stavu je možné provést v průběhu jednoho pracovního dne. Díky vývoji nových vysoce senzitivních metod a jejich zavedení do praxe představuje detekce ctDNA z plazmy vhodnou metodu v případech nedostatečného množství tkáně k molekulárnímu testování nebo u pacientů, kde není možné biopsický odběr provést či vyšetření provádět opakovaně. Musíme si nicméně uvědomit, že tekutá biopsie není pro detekci *EGFR* statusu konkurenční metodou k odběru biopsického či cytologického, ale jeho cennou alternativou. Eseje užívané k typizaci *EGFR* ctDNA z plazmy prokázaly ve většině publikovaných studií relativně vysokou specifitu a pozitivní prediktivní hodnotu, avšak limitovanou senzitivitu, zejména pro mutaci T790M. Rovněž naše výsledky vzhledem k nižší citlivosti detekce rezistentní mutace T790M potvrzují nutnost pokusu o rebiopsii u pacientů s negativním výsledkem, neboť zde oproti vyšetření solidního vzorku tkáně stoupá podíl falešně negativních případů. Jedině národní či mezinárodní schémata kontroly kvality jsou schopná vést k posouzení, udržení, popřípadě zlepšení úrovně molekulárního vyšetřování *EGFR* z ctDNA z plazmy, aby se mohlo stát robustním opěrným bodem pro terapeutické rozhodování.

Poděkování

Děkujeme pracovníkům všech zúčastněných laboratoří a prof. MUDr. A. Ryškovi, Ph.D., za iniciaci této studie.

Literatura

- Miller KD, Siegel RL, Lin CC et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer J Clin* 2016; 66(4): 271–289. doi: 10.3322/caac.21349.
- Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med* 2008; 359(13): 1367–1380. doi: 10.1056/NEJ-Mra0802714.
- Rosell R, Moran T, Queralt C et al. Screening for epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(10): 958–967. doi: 10.1056/NEJ-Moa0904554.
- Fiala O, Pešek M, Finek J et al. EGFR mutations in patients with advanced NSCLC. *Klin Onkol* 2012; 25(4): 267–273. doi: 10.14735/amko2012267.
- Reck M, Popat S, Reinmuth N et al. Metastatic non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 3): iii27–iii 39. doi: 10.1093/annonc/mdl199.
- Sharma SV, Bell DW, Settleman J et al. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* 2007; 7(3): 169–181. doi: 10.1038/nrc2088.
- Heneberg P. Indication of EGFR kinase inhibitors should be refined. *Klin Onkol* 2011; 24(2): 87–93. doi: 10.14735/amko201187.
- Kim ES, Hirsh V, Mok T et al. Gefitinib versus docetaxel in previously treated non-small-cell lung cancer (INTE-REST): a randomised phase III trial. *Lancet* 2008; 372(9652): 1809–1818. doi: 10.1016/S0140-6736(08)61758-4.
- Inoue A, Sugawara S, Yamazaki K et al. Randomized phase II trial comparing amrubicin with topotecan in patients with previously treated small-cell lung cancer: north Japan lung cancer study group trial 0402. *J Clin Oncol* 2008; 26(33): 5401–5406. doi: 10.1200/JCO.2008.18.1974.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(10): 947–957. doi: 10.1056/NEJ-Moa0810699.
- Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13(3): 239–246. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
- Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31(27): 3327–3334. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2806.
- Sequist LV, Waltman BA, Dias-Santagata D et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3(75): 75ra26. doi: 10.1126/scitranslmed.3002003.
- Yu HA, Arcila ME, Rekhtman N et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* 2013; 19(8): 2240–2247. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-12-2246.
- Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 2014; 4(9): 1046–1061. doi: 10.1158/2159-8290.CD-14-0337.
- Mok TS, Wu YL, Ahn MJ et al. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376(7): 629–640. doi: 10.1056/NEJ-Moa1612674.
- Yoon HJ, Lee HY, Lee KS et al. Repeat biopsy for mutational analysis of non-small cell lung cancers resistant to previous chemotherapy: adequacy and complications. *Radiology* 2012; 265(3): 939–948. doi: 10.1148/radiol.12112613.
- Yang JC, Wu YL, Chan V et al. Epidermal growth factor receptor mutation analysis in previously unanalyzed histology samples and cytology samples from the phase III Iressa Pan-Asia Study (IPASS). *Lung Cancer* 2014; 83(2): 174–181. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.11.021.
- Pirker R, Pereira JR, von Pawel J et al. EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study. *Lancet Oncol* 2012; 13(1): 33–42. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70318-7.
- de Bruin EC, McGranahan N, Mitter R et al. Spatial and temporal diversity in genomic instability processes defines lung cancer evolution. *Science* 2014; 346(6206): 251–256. doi: 10.1126/science.1253462.
- Fisher R, Pusztai L, Swanton C. Cancer heterogeneity: implications for targeted therapeutics. *Br J Cancer* 2013; 108(3): 479–485. doi: 10.1038/bjc.2012.581.
- Yung TK, Chan KC, Mok TS et al. Single-molecule detection of epidermal growth factor receptor mutations in plasma by microfluidics digital PCR in non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2009; 15(6): 2076–2084. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2622.
- Brevet M, Johnson ML, Azzoli CG et al. Detection of EGFR mutations in plasma DNA from lung cancer patients by mass spectrometry genotyping is predictive of tumor EGFR status and response to EGFR inhibitors. *Lung Cancer* 2011; 73(1): 96–102. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.10.014.
- Jahr S, Hentze H, Englisch S et al. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. *Cancer Res* 2001; 61(4): 1659–1665.
- Thierry AR, El Messaoudi S, Gahan PB et al. Origins, structures, and functions of circulating DNA in oncology. *Cancer Metastasis Rev* 2016; 35(3): 347–376. doi: 10.1007/s10555-016-9629-x.
- Chan KC. Scanning for cancer genomic changes in plasma: toward an era of personalized blood-based tumor markers. *Clin Chem* 2013; 59(11): 1553–1555. doi: 10.1373/clinchem.2013.207381.
- Murtaza M, Dawson SJ, Tsui DW et al. Non-invasive analysis of acquired resistance to cancer therapy by sequencing of plasma DNA. *Nature* 2013; 497(7447): 108–112. doi: 10.1038/nature12065.
- Nakamura T, Sueoka-Aragane N, Iwanaga K et al. A noninvasive system for monitoring resistance to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors with plasma DNA. *J Thorac Oncol* 2011; 6(10): 1639–1648. doi: 10.1097/JTO.0b013e31822956e8.
- Thress KS, Brant R, Carr TH et al. EGFR mutation detection in ctDNA from NSCLC patient plasma: A cross-platform comparison of leading technologies to support the clinical development of AZD9291. *Lung Cancer* 2015; 90(3): 509–515. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.10.004.
- Sakai K, Horiike A, Irwin DL et al. Detection of epidermal growth factor receptor T790M mutation in plasma DNA from patients refractory to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Cancer Sci* 2013; 104(9): 1198–1204. doi: 10.1111/cas.12211.
- Oxnard GR, Pawletz CP, Kuang Y et al. Noninvasive detection of response and resistance in EGFR-mutant lung cancer using quantitative next-generation genotyping of cell-free plasma DNA. *Clin Cancer Res* 2014; 20(6): 1698–1705. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2482.
- Douillard JY, Ostoros G, Cobo M et al. Gefitinib treatment in EGFR mutated caucasian NSCLC: circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR status. *J Thorac Oncol* 2014; 9(9): 1345–1353. doi: 10.1097/JTO.0000000000000263.
- Reck M, Hagiwara K, Han B et al. ctDNA determination of EGFR mutation status in European and Japanese patients with advanced NSCLC: the ASSESS study. *J Thorac Oncol* 2016; 11(10): 1682–1689. doi: 10.1016/j.jtho.2016.05.036.
- Lindeman NI, Cagle PT, Aisner DL et al. Updated molecular testing guideline for the selection of lung cancer patients for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, the International Association for the Study of Lung Cancer, and the Association for Molecular Pathology. *J Mol Diagn* 2018; 20(2): 129–159. doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.11.004.
- Diehl F, Schmidt K, Choti MA et al. Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med* 2008; 14(9): 985–990. doi: 10.1038/nm.1789.

36. Kukita Y, Uchida J, Oba S et al. Quantitative identification of mutant alleles derived from lung cancer in plasma cell-free DNA via anomaly detection using deep sequencing data. *PLoS One* 2013; 8(11): e81468. doi: 10.1371/journal.pone.0081468.
37. Sacher AG, Komatsubara KM, Oxnard GR. Application of plasma genotyping technologies in non-small cell lung cancer: a practical review. *J Thorac Oncol* 2017; 12(9): 1344–1356. doi: 10.1016/j.jtho.2017.05.022.
38. Suzawa K, Yamamoto H, Ohashi K et al. Optimal method for quantitative detection of plasma *EGFR* T790M mutation using droplet digital PCR system. *Oncol Rep* 2017; 37(5): 3100–3106. doi: 10.3892/or.2017.5567.
39. Bartels S, Persing S, Hasemeier B et al. Molecular analysis of circulating cell-free DNA from lung cancer patients in routine laboratory practice: a cross-platform comparison of three different molecular methods for mutation detection. *J Mol Diagn* 2017; 19(5): 722–732. doi: 10.1016/j.jmoldx.2017.05.008.
40. Kasahara N, Kenmotsu H, Serizawa M et al. Plasma epidermal growth factor receptor mutation testing with a chip-based digital PCR system in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2017; 106: 138–144. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.02.001.
41. Reckamp KL, Melnikova VO, Karlovich C et al. A highly sensitive and quantitative test platform for detection of NSCLC *EGFR* mutations in urine and plasma. *J Thorac Oncol* 2016; 11(10): 1690–1700. doi: 10.1016/j.jtho.2016.05.035.
42. Yoshida H, Kim YH, Ozasa H et al. *EGFR* T790M detection in circulating tumor DNA from non-small cell lung cancer patients using the PNA-LNA clamp method. *Anticancer Res* 2017; 37(5): 2721–2725. doi: 10.21873/anticancer.11623.
43. Jenkins S, Yang JC, Ramalingam SS et al. Plasma ctDNA analysis for detection of the *EGFR* T790M mutation in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2017; 12(7): 1061–1070. doi: 10.1016/j.jtho.2017.04.003.
44. Summary of safety and effectiveness data (SSED). FDA: U.S. Food and Drug Administration. [online]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf15/p150044b.pdf.
45. QIAGEN announces first-ever regulatory registration of a lung cancer companion diagnostic based on liquid biopsies. PR Newswire. [online]. Available from: <https://www.prnewswire.com/news-releases/qiagen-announces-first-ever-regulatory-registration-of-a-lung-cancer-companion-diagnostic-based-on-liquid-biopsies-288226911.html>.
46. Mok T, Wu YL, Lee JS et al. Detection and dynamic changes of *EGFR* mutations from circulating tumor DNA as a predictor of survival outcomes in NSCLC patients treated with first-line intercalated erlotinib and chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2015; 21(14): 3196–3203. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2594.
47. List of cleared or approved companion diagnostic devices (in vitro and imaging tools). FDA: U.S. Food and Drug Administration. [online]. Available from: <https://www.fda.gov/medicaldevices/productsandmedicalprocedures/invitrodiagnostics/ucm301431.htm>.
48. McCoach CE, Jimeno A. Osimertinib, a third-generation tyrosine kinase inhibitor targeting non-small cell lung cancer with *EGFR* T790M mutations. *Drugs Today (Barc)* 2016; 52(10): 561–568. doi: 10.1358/dot.2016.52.10.2541343.
49. Weber B, Meldgaard P, Hager H et al. Detection of *EGFR* mutations in plasma and biopsies from non-small cell lung cancer patients by allele-specific PCR assays. *BMC Cancer* 2014; 14: 294. doi: 10.1186/1471-2407-14-294.
50. Karlovich C, Goldman JW, Sun JM et al. Assessment of *EGFR* mutation status in matched plasma and tumor tissue of NSCLC patients from a phase I study of rociletinib (CO-1686). *Clin Cancer Res* 2016; 22(10): 2386–2395. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1260.
51. Deans ZC, Williams H, Dequeker EMC et al. Review of the implementation of plasma ctDNA testing on behalf of IQN Path ASBL: a perspective from an EQA providers' survey. *Virchows Arch* 2017; 471(6): 809–813. doi: 10.1007/s00428-017-2222-z.
52. AIOM.it. Associazione Italiana di oncologia medica. [online]. Available from: www.aiom.it/aiom-servizi/eventi_aiom_servizi/6th_meeting_on-external-quality-assessment-in-molecular-pathology/1,4046,1.
53. Molecular testing of cfDNA in plasma for *EGFR* gene mutations (pilot). European Molecular Quality Network. [online]. Available from: <https://www.emqn.org/schemes/molecular-testing-EGFR-gene-mutations-ctdna-pilot/>.
54. Cobas® *EGFR* mutation test v2. FDA: U.S. Food and Drug Administration. [online]. Available from: www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf12/P120019s007c.pdf.
55. Oxnard GR, Thress KS, Alden RS et al. Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34(28): 3375–3382. doi: 10.1200/JCO.2016.66.7162.
56. Heitzer E, Ulz P, Geigl JB. Circulating tumor DNA as a liquid biopsy for cancer. *Clin Chem* 2015; 61(1): 112–123. doi: 10.1373/clinchem.2014.222679.
57. Catalogue of somatic mutations in cancer. [online]. Available from: <http://cancer.sanger.ac.uk/cancergenome/projects/cosmic/>.

Zhodnocení výskytu a charakteru neurologických/neuropsychiatrických komplikací v souboru pacientů s maligním melanomem léčených adjuvantně vysokodávkovaným interferonem

Assessment of Incidence and Character of Neurologic/ Neuropsychiatric Complications in a Group of Patients with Malignant Melanoma Treated with Adjuvant High Dose Interferon

Prošvicová J.¹, Grim J.², Kopecký J.², Priester P.², Priester I.², Trojanová P.², Jílková V.², Paulík A.², Lukešová Š.¹, Filip S.²

¹ Oddělení klinické onkologie, Oblastní nemocnice Náchod a. s.

² Klinika onkologie a radioterapie FN Hradec Králové

Souhrn

Východiska: Autoři popisují výskyt a charakter neurologických a neuropsychiatrických komplikací – konkrétně deprese a parkinsonizmu – jakožto interferonem indukovaných komplikací při adjuvantní léčbě maligního melanomu (MM) vysokodávkovaným interferonem (high dose interferon – HDI). Mezi nejčastější nežádoucí účinky této léčby patří únava, hematotoxicita a hepatotoxicita. Autoři se věnují především depresi a parkinsonizmu, jelikož o tom v literatuře moc informací není. Interferonem indukovaný parkinsonismus je popisován pouze raritně a ka- zuisticky. **Soubor pacientů a metody:** V souboru je retrospektivně hodnocen výskyt a charakter neurologických a neuropsychiatrických komplikací u 29 pacientů s MM, léčených mezi lednem 2010 a lednem 2014 adjuvantně vysokodávkovaným interferonem alfa-2b intravenózně (HDI 20 MIU/m² 5 dní v týdnu první 4 týdny, pak udržovací schéma subkutánní 10 MIU/m² do celkové doby 1 roku). **Výsledky:** Ve 3 případech z 29 byl zaznamenán rozvoj významných neurologických a neuropsychiatrických komplikací, přičemž redukcí dávky či schématu si projevená symptomatika vyžádala ve 2 případech. V 1 případě se jednalo o rozvoj parkinsonizmu, pro který bylo nutné léčbu předčasně ukončit po 10 podáních. **Závěr:** Interferonem ve vysokodávkovaném podání mohou způsobit rozvoj deprese a parkinsonizmu. Profylaktickým podáním antidepressiva lze výskyt deprese udržovat pod 10 %. Rozvoj parkinsonizmu při HDI je vzácný, v našem souboru představoval 1 z 29 případů. Dle nám známých literárních dat se jedná o první popisovaný rozvoj parkinsonizmu v souvislosti s HDI u MM.

Klíčová slova

maligní melanom – vysokodávkovaný interferon – neurologické a neuropsychiatrické komplikace – léky indukovaná deprese – léky indukovaný parkinsonismus

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Jarmila Prošvicová
Oddělení klinické onkologie
Oblastní nemocnice Náchod a. s.
Purkyňova 446
547 69 Náchod
e-mail: jaja.vanaskova@seznam.cz

Obdrženo/Submitted: 7. 4. 2018

Přijato/Accepted: 16. 8. 2018

doi: 10.14735/amko2018361

Summary

Background: Authors describe the incidence and character of neurologic and neuropsychiatric complications – particularly depression and parkinsonism – during adjuvant treatment of malignant melanoma (MM) with high dose interferon (HDI). Among the most frequently observed side effects are fatigue, hematotoxicity, and hepatotoxicity. Most research has been directed at depression and parkinsonism because of the lack of literature concerning these complications. Interferon induced parkinsonism has only been described rarely and only in case reports. **Patients and methods:** Twenty-nine patients with MM, treated from January 2010 to January 2014 with adjuvant high dose interferon alfa-2b intravenous (HDI 20MIU/sqm for 5 days per week during the first 4 weeks, and then maintenance subcutaneous 10MIU/sqm up to a total time of 1 year) were retrospectively evaluated and the incidence and character of neurologic and neuropsychiatric complications were determined. **Results:** Significant neurologic and neuropsychiatric complications were observed in 3 of the 29 patients. Dose modifications were required in 2 cases. One case developed parkinsonism and treatment had to be stopped after 10 applications of intravenous interferon. **Conclusion:** High dose interferon can cause depression and parkinsonism. Prophylaxis with antidepressant medication can keep the incidence of depression as low as 10% or lower. Development of parkinsonism during HDI is rare. According to available reports, this is the first description of parkinsonism development related to HDI in MM.

Key words

malignant melanoma – high dose interferon – neurologic and neuropsychiatric complication – drug-induced depression – drug-induced parkinsonism

Úvod

Maligní melanom (MM) je nejfatálnější z kožních nádorů a jeho incidence celosvětově vzrůstá až o 5 % meziročně [1]. V ČR má incidence MM vzrůstající tendenci a dle dat Ústavu zdravotnických informací a statistiky z roku 2016 se pohybuje okolo 25 na 100 000 mužů a 19 na 100 000 žen.

Vysoce riziková pacienta po resekci MM stadia IIB, IIC, III a IV mají dle American Joint Committee on Cancer (AJCC) riziko 30–60 % rekurence a úmrtí (30 % u stadia IIB, u stadia IIIC je to až 60 %). Loko-regionální rekurence po úvodní chirurgické léčbě má prognózu horší. Ve stadiu IIIA je 5leté přežívání (overall survival – OS) 70 %, zatímco ve stadiu IIIC 39 % [2]. V těchto stadiích adjuvantní léčba prokázala maximální benefit ve smyslu zlepšeného OS, a je proto v těchto stadiích indikována.

Adjuvantní léčba

Za radikální léčbu MM lze považovat léčbu chirurgickou, pokud nádor nedosáhl angiogenního switch a vertikálního růstu. U melanomů, jejichž tloušťka dle Breslow je větší než 1 mm, nelze s jistotou vyloučit potenciál k metastazování. Rovněž tak u MM s povrchovou ulcerací či mikrometastázami v uzlinách.

V adjuvantní léčbě MM se užívá interferonů (IFN) již skoro 30 let. IFN- α -2b je první schválenou látkou, avšak doposud zůstává tato léčba kontroverzní. Ze souhrnných dat studií E1684, E1690, E1694, EORTC 18952 a EORTC 18991 vychází,

že vysokodávkovaný interferon (high-dose interferon – HDI) zlepšuje dobu bez relapsu choroby o zhruba 33 % a má vliv i na OS [3]. Mezi nejčastější nežádoucí účinky (NÚ) patří únava, hematotoxicita a hepatotoxicita. IFN jsou řazeny mezi preparáty, které mohou indukovat depresi. Léky indukovaný parkinsonismus je popisován pouze raritně a kazuisticky.

IFN jsou přirozené se v těle vyskytující cytokiny s antivirovou, imunomodulační, antiproliferační a antiangiogenní aktivitou [1,4]. Kromě typických a téměř vždy přítomných komplikací HDI, jako jsou chřipkový syndrom (tzv. flue-like syndrom – zvýšené teploty, pocení, artralgie, myalgie, bolesti hlavy, nechutenství), pokles v některé krevní řadě (leuko/trombocytopenie), se vyskytují komplikace o něco vzácnější, které mají autoimunitní podklad (hypothyreóza). Sem můžeme zařadit i některé neurologické a neuropsychiatrické komplikace (depresivní stavy).

Rozvoj NÚ má charakteristickou dynamiku. V prvních dnech intravenózní aplikace to je flue-like syndrom s bolestmi hlavy. V horizontu týdnů, zpravidla ještě v průběhu intravenózní aplikace, je to hepatopatie a neutropenie. Únava, anémie, ankxieta a depresivní stavy přicházejí zpravidla až v udržovací subkutánní fázi, několik měsíců od zahájení aplikace [5].

Proti některým z NÚ můžeme úspěšně působit i profylakticky, důslednou hydratací (osvědčuje se pomalá infuze 2 000 ml fyziologického roztoku přes

noc) či aplikací intravenózního paracetamolu po vykapání infuze s IFN (s opatrností při projevu hepatopatie).

Neurologické a neuropsychiatrické komplikace

Neurologické komplikace aplikace IFN můžeme rozdělit na centrální a periferní. Mezi nejčastější neuropsychiatrické komplikace se řadí depresivní stavy, poruchy spánku, únava, podrážděnost či nervozita. Popisovány jsou i stavy zmatenosti, anhedonie, váhový úbytek, třes, sexuální dysfunkce, zhoršení paměti, manické symptomy, kognitivní dysfunkce a suicidální tendence [6–9]. V literatuře se udává, že psychické obtíže potkají až 30 % pacientů, depresi popisuje 30–45 %, únavu 70–100 % pacientů [10,11].

Léky indukovaná deprese je zvláštní kategorií v neurobiologii deprese [12]. Dochází k narušení neurochemie podávaným IFN. Jeho působení může koincidovat i s autoimunitním či endokrinním navozením deprese. Terapie cytokiny je natolik známá tím, že navozuje depresi, že dokonce existuje i nozologická jednotka „cytokiny indukovaná deprese“. Model cytokiny indukované deprese nám poskytuje důležité informace právě o rizikových faktorech a biologických cestách zahrnutých v etiologii symptomů deprese. Exogenní podání cytokinů aktivuje proinflatorní cytokiny, což navodí alterace v neurotransmisii a endokrinních drahách, a je patogenezi zmiňované neurotoxicity [13].

V průkopnických ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) studiích s HDI je popisován rozvoj depresí či jiné neuropsychiatrické symptomatiky až u 40 % léčených pacientů, z čehož 10 % potřebovalo konzultaci či léčbu psychiatra a modifikaci dávky HDI [10].

Mánie, bipolární poruchy a změny nálad bývají spojovány spíše se změnou dávkování IFN či ukončením terapie. Rozvoj mánie či prohloubení deprese navzdory podávání antidepresiv je již stav, který patří do rukou psychiatra. Tři pacienti léčení v Greenbergově studii dobře odpověděli na gabapentin ve smyslu stabilizace nálad, nespavosti a rovněž ve smyslu prevence rozvoje mánie během léčby deprese [8].

Deprese postihuje 30–45 % pacientů léčených IFN a její hloubka může vést k ukončení terapie [14,15]. Navzdory této klinické závažnosti mechanismy, na jejichž podkladě se IFN- α -indukovaná deprese rozvíjí, nebyly stále zcela popsány. Koincidovat může i příčina endokrinní či autoimunitní. Rozvoj je závislý na dávce a přichází spíše až s dlouhodobou terapií, není to rychle vznikající jev. Hovoří se i o vlivu na nervové kmenové buňky [16]. Tým Musselmana et al popisuje, že profylaktickým podáváním antidepresiv lze výskyt deprese snížit na 11 % [17].

Dopad únavy navozené léčbou je významný a může vést až k redukcí dávkového schématu či ukončení léčby. I při převedení z nitrožilního podávání na subkutánní mohou příznaky únavy přetrvávat a ovlivnit tak adherenci pacienta k léčbě. Ačkoliv kognitivní deficit nebyl ve studii Kirkwooda et al [10] popsán, Valentine et al popisují poruchy nálad a zpomalení kognitivního výkonu [18]. Ke zlepšení tohoto nálezu u pacientů bylo třeba snížení dávky IFN (> 3 mil. MIU/m²).

Z NÚ periferních bývají vzácně popisovány parestezie, poruchy citlivosti, neuropatie či třes. Léky indukovaný parkinsonismus je druhou nejčastější příčinou rozvoje parkinsonismu po Parkinsonově chorobě [13,19]. Bývá závislý na dávce. Rozvoj parkinsonismu v důsledku podávání IFN jsme v literárním rozboru našli popisovaný pouze 3 kazuistikami.

Tab. 1. Podání HDI, redukce dávky či schématu.

Podání HDI, redukce dávky či schématu podání	Počet pacientů ze souboru
podání kompletního HDI	19 (65,5 %)
redukce dávky, dokončení všech podání	4 (13,7 %)
podávání ukončeno dříve	6 (20,8 %)

HDI – vysokodávkovaný interferon

Profylaktické podání antidepresiva na principu selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu modifikuje dysfunkční neurotransmiterový systém. Pokud s podáváním antidepresiv příznaky neustupují, ba se naopak prohlubují, je potřeba na depresi pohlédnout jakožto na systémové neuroprogresivní onemocnění, které působí v těle na mnoha biologických drahách vč. imunologických faktorů, a konzultovat s psychiatrem a neurologem.

Charakteristika souboru pacientů a metody

Soubor je tvořen 16 muži a 13 ženami ve věkovém rozmezí 26–72 let (průměr 56,6 roku). Jedná se o pacienty indikované ke standardní adjuvantní léčbě HDI s MM stadia IIB, IIIA a IIIB MM dle AJCC (s tloušťkou dle Breslowa > 2 mm, úroveň invaze dle Clarka > III, s přítomností intrazitních metastáz – regionální metastázy v kůži lokalizované od 2 cm od primárního ložiska do první drénující uzliny), tj. pT3N0M0 (1,5–4 mm), pT4N0M0, s pozitivní sentinelovou uzlinou nebo pTxN1–2M0 s klinicky zjevnými metastázami do uzlin, s rekurencí do uzlin nebo s postiženými uzlinami a neznámým primárním ložiskem. Jedná se o soubor pacientů léčených v době, kdy nebyly adjuvantně dostupné checkpoint inhibitory ani v klinické studii, proto jsou data vztažena k neurologickým a neuropsychiatrickým komplikacím dobře výmluvná pro IFN (tab. 1–3) a nedochází k překrývání s NÚ imunoterapie, které mají často autoimunitní podklad.

Podaná léčba

Pacientům byl v adjuvantní léčbě podáván intravenózně HDI alfa-2b v dávce 20 MIU/m² 5 dní v týdnu první 4 týdny, pak udržovací schéma subkutánní

10 MIU/m² do celkové doby 1 roku. Adjuvantní léčbu zahájili do 6 týdnů od radikální operace MM či disekce uzlinové recidivy. Po dobu léčby byl kladen důraz na dostatečnou hydrataci (min. 2l/den, optimálně pomalá parenterální hydratace přes noc), kontrolu hematologických a biochemických parametrů, zejména jaterních funkcí a profylaxi antidepresivem. Ve shodě s doporučením psychiatrů jsme v našem souboru podávali profylakticky sertralin. Podávání bylo zahájeno ještě před zahájením adjuvantní léčby a dávka sertralinu byla postupně navýšena až na 200 mg/den.

U jednoho pacienta (tab. 3) máme popisovaný rozvoj deprese, který nás však nevedl k redukcí dávky či schématu podávání, přesněji řečeno markantnější a v psychiatrické anamnéze zaznamenaný rozvoj deprese byl až ke konci podání HDI.

Výsledky

Výsledky jsou prezentovány s mediánem follow-upu 2 roky. V souboru 29 pacientů léčených HDI s profylaktickým podáváním sertralinu 200 mg/den jsme závažné neurologické komplikace shledali ve třech případech (10,3 %). V prvním případě byla hloubka deprese – navzdory profylaxi sertralinem – taková, že nás po 10. podání, po domluvě s psychiatrem, přiměla léčbu ukončit.

Ve druhém případě měl rozvoj deprese oddálený nástup a klinické relevance dosáhl ke konci intravenózního podávání. Z 11 pacientů (uvedených v tab. 2 a 3) 2 zemřeli, 9 jich dlouhodobě přežívá (81 %).

V jednom případě (3,4 %) jsme dokumentovali na základě klinického vyšetření rozvoj parkinsonismu (třes a rigiditu), což před léčbou přítomné nebylo.

Tab. 2. Charakteristika pacientů, u kterých došlo k redukcí či schématu podávání.

TNM	Histologie	Průběh léčby	Efekt léčby
pT3apN2M0	nodul CI IV, Br 2,9	10 podání – elevace JT	bez choroby 15 M
incipient. MM, LND po 6 letech	nestážován	9 podání – elevace JT	recidiva po 6 M (posléze ipilimumab)
pT2bN0M0, recidiva po 2 letech	exulc. MM	10 podání – parkinsonismus	bez choroby 4 roky
pT3bpN0M0	nodul	dokončil s redukcí o 1/4 – únava	bez choroby 1 rok
pT2bpN0M0	CI IV, Br 2,3	17 podání – trombopenie	bez choroby 3 roky
pT2apN0M0	nodul CI III, Br 2	neutropenie trombopenie – redukce o 1/2 dokončil	bez choroby 18 M
pT3apN1M0	nodul CI IV, Br 2	neutropenie – redukce o 1/3 dokončil	bez choroby 2 roky
pT1apN3M0	amelanot. nodul CI IV, Br 4,2	neutropenie – redukce o 1/3	exitus 18 M po HDI pro recidivu MM
exenterace axily	SSM, CI II, Br 0,2	ukončeno pro deprese 10 podání	bez choroby 20 M
pT1apN0M0, následně metastáza v jizvě	primum ignotum, SSM, CIII, Br 1,35	elevace JT, 5 podání	bez choroby 18 M

nodul – nodulární melanom, JT – jaterní testy, M – měsíce, HDI – vysokodávkovaný interferon, MM – maligní melanom, SSM – superficiálně se šířící melanom, CI – hodnota dle Clarka, Br – hodnota dle Breslowa

Tab. 3. Charakteristika pacienta s dokumentovaným rozvojem deprese ke konci HDI, u něhož nebyla redukována dávka ani schéma HDI.

pT2bpN0M0	nodul CI III, Br 2,5	dokončil – deprese	bez choroby 3 roky
-----------	----------------------	--------------------	--------------------

nodul – nodulární melanom, Br – hodnota dle Breslowa, HDI – vysokodávkovaný interferon

Jeho charakter byl takový, že si vyžádal ukončení léčby HDI po 10 aplikacích. Pacient byl předán do neuropsychiatrické péče a symptomy parkinsonismu v čase a po léčbě odezněly. Dle nám známých literárních dat se jedná o první popisovaný rozvoj parkinsonismu v souvislosti s HDI u MM.

Co jistě stojí za vyzdvížení při pohledu do tab. 2 a 3, pacienti, u kterých se rozvinuly NÚ, které často i vedly k ukončení terapie či redukcí dávky a schématu, si vedou velmi dobře stran OS a doby do progresu.

Diskuze

Výskyt deprese u pacientů adjuvantně léčených HDI se popisuje okolo 30–45 %. Tým Musselmana et al popisuje rozvoj deprese u téměř poloviny

(45 %) pacientů léčených HDI, bez profylaktického podání antidepresiva (v rámci s placebem), kdežto pouze u 11 % pacientů při profylaktickém podání paroxetinu [17]. V našem souboru s profylakticky podávaným sertralinem jsme se dostali na stejné procento neuropsychiatrických komplikací (10,3 %); vztaženo přímo jen na depresi, pohybujeme se v našem souboru okolo 7 %.

Jaké máme současné možnosti diagnostiky a prevence? Je velmi důležité psychiatrické anamnéze (depresivní stavy, anxiozita, abúzus) věnovat pozornost před zahájením léčby, jelikož antidepresivům trvá přibližně 4–6 týdnů nástup plného terapeutického efektu. Takováto anamnéza není kontraindikací zahájení léčby, ale progresu symptomů v průběhu léčby může vést k je-

jímu předčasnému ukončení [20–23]. K tomu, abychom mohli závčas detekovat nástup neuropsychiatrických symptomů, je třeba inkorporovat specifické otázky k detekci neuropsychiatrické patologie do svého rutinního klinického zhodnocení pacienta. Za příznaky, které přikládáme únavě navozené léčbou, se může také skrývat deprese. Změna oproti předléčebnému nastavení by pro nás měla být více směrodatná než numerické hodnocení deprese fungující obecně v psychiatrii. Nesmíme opomenout i přidružené příčiny, které kromě IFN mohou rozvoj deprese ještě potencovat – komedikace kortikosteroidy, hormonálními kontraceptivy či jinými hormony, jež mohou ovlivnit hladinu progesteronu, β -blokátory apod. A pak stavy organické – reaktivní deprese,

mozkové metastázy či dysfunkce štítné žlázy [5,20,23–24].

Naše zkušenosti v konkordanci s poznatky Hauschilda [5] či Raisonu [25] potvrzují, že je smysluplné profylaktickou medikací antidepresivy zahajovat rutinně. Ačkoliv v této oblasti neexistuje jasný konsenzus, antidepresiva prokázala efektivitu v léčbě IFN indukovaných poruch nálad, úzkosti a kognitivních zhoršení [25]. V našem souboru jsme podávali sertralin, avšak skutečně profylakticky čili min. 14 dní až 1 měsíc před začátkem HDI, od dávky 50 mg s postupným nastoupaním na 200 mg sertralínu denně. A to po dobu HDI, pak ještě po několik měsíců, setrvává-li pacient na udržovací léčbě následující rok, tak skutečně dlouhodobě. Při této komedikaci (sertralínu, citalopramu, fluoxetinu či paroxetinu) s IFN je třeba mít na paměti možný rozvoj okulární toxicity (retinopatie či neuropatie optiku) popisované Lohmannem et al a Hejným et al u < 1 % pacientů léčených IFN [26,27]. Zároveň je nutno poznamenat, že podání antidepresiva může u pacientů, kteří jsou příliš depresivní na to, aby vyvíjeli jakoukoli aktivitu, relativně zvýšit možné riziko suicidálního jednání. Jedná se však o zcela výjimečné situace [28].

Z rozboru literárních zdrojů vyplývá, že rozvoj parkinsonismu v průběhu HDI je raritní. Našli jsme pouze jednu kazuistiku popisující rozvoj parkinsonismu indukovaný IFN, a to při léčbě chronické hepatitidy [29]. Wangenstein popisuje dva případy rozvoje parkinsonismu při aplikaci IFN rovněž u pacientů s chronickou hepatitidou [30]. V našem souboru se jedná o první popsany rozvoj parkinsonismu při léčbě MM pomocí HDI.

Pokud se objeví příznaky jako rigidita, tremor či posturální nestabilita v průběhu aplikace IFN, musíme na možný rozvoj parkinsonismu pomyslet. Příznaky postupně odeznívají s ukončením podávání IFN a v reakci na psychiatrickou léčbu [31].

Závěr

Interferony ve vysokodávkovaném podání mohou způsobit rozvoj deprese a parkinsonismu. Profylaktickým podáním antidepresiva lze výskyt deprese

udržovat pod 10 %. Rozvoj parkinsonismu při HDI je vzácný. Zaznamenali jsme 1 případ parkinsonismu v souboru 29 pacientů s MM. K rozvoji parkinsonismu došlo v průběhu 2. týdne aplikace intravenózního HDI. Po 10 podáních musela být pro rozvoj parkinsonismu léčba ukončena. V čase a po léčbě příznaky zcela odezněly. Pacient je 4 roky bez známek recidivy či generalizace choroby. Dle nám známých literárních dat se jedná o první popisovaný rozvoj parkinsonismu v souvislosti s HDI u MM.

Literatura

- Basu B, Biswas S, Wrigley J et al. Angiogenesis in cutaneous malignant melanoma and potential therapeutic strategies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2009; 9(11): 1583–1598. doi: 10.1586/era.09.135.
- Balch CM, Gershenwald JE. Clinical value of the sentinel-node biopsy in primary cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 2014; 370(7): 663–664. doi: 10.1056/NEJMe1313690.
- Kirkwood JM, Ibrahim J, Lawson DH et al. High-dose interferon alfa-2b does not diminish antibody response to GM2 vaccination in patients with resected melanoma: results of the Multicenter Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial E2696. *J Clin Oncol* 2001; 19(5): 1430–1436. doi: 10.1200/JCO.2001.19.5.1430.
- Prošvicová (Vaňásková) J, Grim J, Kopecký J et al. High-dose interferon alfa v léčbě pacientů s maligním melanomem, sledování prediktivních a prognostických biomarkerů. *Klin Onkol* 2011; 24(3): 180–186. doi: 10.14735/amko2011180.
- Hauschild A, Gogas H, Tarhini A et al. Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion. *Cancer* 2008; 112(5): 982–994. doi: 10.1002/cncr.23251.
- Trask PC, Paterson AG, Esper P et al. Longitudinal course of depression, fatigue, and quality of life in patients with high risk melanoma receiving adjuvant interferon. *Psychooncology* 2004; 13(8): 526–536. doi: 10.1002/pon.770.
- Nishihori T, Abdo-Matkiwsky M, Fleishman SB et al. Severe action tremor related to interferon-alpha-2b therapy for malignant melanoma. *Am J Clin Oncol* 2005; 28: 526.
- Greenberg DB, Jonasch E, Gadd MA et al. Adjuvant therapy of melanoma with interferon-alpha-2b is associated with mania and bipolar syndromes. *Cancer* 2000; 89(2): 356–362.
- Morgan JC, Sethi KD. Drug-induced tremors. *Lancet Neurol* 2005; 4(12): 866–876. doi: 10.1016/S1474-4422(05)70250-7.
- Kirkwood JM, Bender C, Agarwala S et al. Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon alfa-2b therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20(17): 3703–3718. doi: 10.1200/JCO.2002.03.052.
- Afzal MZ, Pinnamaneni V, Birendra KC et al. A retrospective analysis of tolerance and outcomes of cutaneous malignant melanoma in patients receiving adjuvant interferon-alpha-2b: a community oncology perspective. *J Exp Ther Oncol* 2017; 11(2): 91–96.
- Höschl C. Neurobiologie deprese. [online]. Dostupné z: http://www.hoschl.cz/files/4841_cz_Hoschl_Neurobiologie%20deprese-CTS%202013.pdf.
- Udina M, Moreno-España J, Capuron L et al. Cytokine-induced depression: current status and novel targets for depression therapy. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13(6): 1066–1074.

- Bonaccorso S, Puzella A, Marino V et al. Immunotherapy with interferon-alpha in patients affected by chronic hepatitis C induces an intercorrelated stimulation of the cytokine network and an increase in depressive and anxiety symptoms. *Psychiatry Res* 2001; 105(1–2): 45–55.
- Lieb K, Engelbrecht MA, Gut O et al. Cognitive impairment in patients with chronic hepatitis treated with interferon alpha (IFNalpha): results from a prospective study. *Eur Psychiatry* 2006; 21(3): 204–210. doi: 10.1016/j.eurpsy.2004.09.030.
- Zheng LS, Hitoshi S, Kaneko N et al. Mechanisms for interferon-α-induced depression and neural stem cell dysfunction. *Stem Cell Reports* 2014; 3(1): 73–84. doi: 10.1016/j.stemcr.2014.05.015.
- Musselman DL, Lawson DH, Gurnick JF et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001; 344(13): 961–966. doi: 10.1056/NEJM200103293441303.
- Valentine AD, Meyers CA, Kling MA et al. Mood and cognitive side effects of interferon-alpha therapy. *Semin Oncol* 1998; 25 (Suppl 1): 39–47.
- Brigo F, Erro R, Marangi A et al. Differentiating drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease: an update on non-motor symptoms and investigations. *Parkinsonism Relat Disord* 2014; 20(8): 808–814. doi: 10.1016/j.parkreldis.2014.05.011.
- Patten SB, Barbul C. Drug-induced depression: a systematic review to inform clinical practice. *Psychother Psychosom* 2004; 73(4): 207–215. doi: 10.1159/00007739.
- Schwartz AL, Thompson JA, Masood N. Interferon-induced fatigue in patients with melanoma: a pilot study of exercise and methylphenidate. *Oncol Nurs Forum* 2002; 29(7): E85–E90. doi: 10.1188/02.ONF.E85-E90.
- Hanna TP, Baetz T, Xu J et al. Mental health services use by melanoma patients receiving adjuvant interferon: association of pre-treatment mental health care with early discontinuation. *Curr Oncol* 2017; 24(6): e503–e512. doi: 10.3747/co.24.3685.
- Okereke OI. Neuropsychiatric complications associated with interferon-alpha-2b treatment of malignant melanoma. *Psychosomatics* 2002; 43(3): 237–240. doi: 10.1176/appi.psy.43.3.237.
- Eggermont AM, Suciu S, MacKie R et al. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon-α-2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9492): 1189–1196. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67482-X.
- Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L et al. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs* 2005; 19(2): 105–123.
- Lohmann CP, Kroher G, Bogenrieder T et al. Severe loss of vision during adjuvant interferon-α-2b treatment for malignant melanoma. *Lancet* 1999; 353(9161): 1326. doi: 10.1016/S0140-6736(99)00403-1.
- Hejny C, Sternberg P, Lawson DH et al. Retinopathy associated with high-dose interferon-α-2b therapy. *Am J Ophthalmol* 2001; 131(6): 782–787.
- Loftis JM, Hauser P. Safety of the treatment of interferon-alpha-induced depression. *Psychosomatics* 2003; 44(6): 524–526. doi: 10.1176/appi.psy.44.6.524.
- Almeida CM, Galvão Mde L, Ferreira PL et al. Interferon-induced Parkinsonism in a patient with chronic hepatitis C. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67(3A): 715–716.
- Wangenstein KJ, Boyd JT, Hamill RW et al. Interferon alpha treatment, hepatitis C and Parkinson's disease [abstract]. *Movement Disorders* 2013; 28 (Suppl 1): 828.
- Bohlega SA, Al-Foghom NB. Drug-induced Parkinson's disease. A clinical review. *Neurosciences (Riyadh)* 2013; 18(3): 215–221.

Tumor-to-Tumor Metastasis – a Unique Case of Clear Cell Renal Cell Carcinoma Harboring Metastasis of Adenocarcinoma of Unknown Origin

Metastáza nádoru do nádoru – raritný prípad svetlobunkového renálneho karcinómu obsahujúceho metastázu adenokarcinómu neznámeho pôvodu

Bartoš V.

Department of Pathology, Faculty Hospital in Žilina, Slovakia

Summary

Background: The tumor-to-tumor metastasis is exclusively rare finding, in which one malignant neoplasia metastasizes to another tumor of different origin. **Case:** The author describes an 68-year-old woman, who was found to have a solitary tumor in the right kidney, as well as multiple tumor nodules in the liver. She underwent a radical nephrectomy. A histology of lesion in the kidney revealed a conventional clear cell renal cell carcinoma (RCC) harboring multiple metastatic foci of another adenocarcinoma. At that time, there was not possible to reliably specify a primary source. Subsequently, a probatory excision of tumor lesion in the liver was also done. A microscopy confirmed an adenocarcinoma with a similar appearance as found in RCC. Due to unfavourable health condition, a palliative chemotherapy could not be realized and the patient died shortly thereafter. A primary origin of adenocarcinoma remained unclear. **Conclusion:** A unique case of metastatic adenocarcinoma is described, that was initially diagnosed as an incidental finding within a clear cell RCC of the kidney. Such unexpected feature may represent a great diagnostic challenge for both, pathologist and clinician. From a prognostic point of view, an evidence of intratumoral cancer metastasis within a primary RCC is usually an indicator of disseminated oncologic disease with a poor outcome.

Key words

tumor-to-tumor metastasis – donor – recipient – renal cell carcinoma

Súhrn

Východiská: Metastáza nádoru do nádoru je veľmi zriedkavý nález, pri ktorom jeden malígny tumor metastázuje do tkaniva iného tumoru odlišného pôvodu. **Prípad:** Autor opisuje prípad 68-ročnej ženy, ktorá mala verifikovaný solitárny nádor v pravej obličke, ako aj viacpočetné tumorózne noduly v pečeni. Vykonaná mala radikálnu nefrektómiu. Histologické vyšetrenie nádoru obličky potvrdilo konvenčný svetlobunkový renálny karcinóm (renal cell carcinoma – RCC), ktorý však obsahoval aj metastatické ložiská iného adenokarcinómu. Spofahlivé stanovenie jeho origa nebolo v tom čase možné. Následne bola vykonaná aj probatórna excízia lézie v pečeni. Mikroskopicky išlo o adenokarcinóm podobného vzhľadu ako v tkanive RCC. Pre zhoršujúci sa zdravotný stav nemohla mať pacientka realizovanú paliatívnu chemoterapiu a zkrátko exitovala. Pôvod adenokarcinómu ostal neobjasnený. **Záver:** Opísaný je raritný prípad metastázujúceho adenokarcinómu, ktorý sa prvotne diagnostikoval náhodne v nádorovom tkanive svetlobunkového RCC obličky. Takýto nezvyčajný nález môže predstavovať veľkú diagnostickú dilemu pre patológa aj klinika. Z prognostického hľadiska je nález intratumorálnych metastáz v primárnom RCC zvyčajne už prejavom disseminovaného štádia onkologického ochorenia s nepriaznivým klinickým priebehom.

Kľúčové slová

metastáza nádoru do nádoru – donor – recipient – karcinóm z renálnych buniek

The author would like to thank all physicians, who participated on treatment and clinical management of this patient, and RNDr. Daniela Melová for her outstanding technical assistance.

The author declares he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Autor deklaruje, že v súvislosti s predmetom štúdie nemá žiadne komerčné zájmy.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

Redakčná rada potvrdzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.



MUDr. PhDr. Vladimír Bartoš,
PhD., MPH

Fakultná nemocnica s poliklinikou
Vojtěcha Španyla 43
012 07 Žilina, Slovensko
e-mail: vladim.bartos@gmail.com

Submitted/Obdrženo: 30. 5. 2018
Accepted/Přijato: 27. 6. 2018

doi: 10.14735/amko2018366

Introduction

The development of multiple primary malignant neoplasms in the same individual is not uncommon. However, the occurrence of one cancer metastatic to another cancer of different origin is extremely rare. The tumor-to-tumor

metastasis (TTM) is a long-known phenomenon [1,2] indicating a metastasis of one tumor into the substance of the other. This is in contrast to “collision tumor” which is defined as two neighboring neoplasms that invade one another, but without histologic admixture.

Renal cell carcinoma (RCC) is the most common type of the kidney cancer in adults [3]. It often develops together with other organ malignancies [4]. It has been previously suggested [4], the TTM might be present in up to 15% of all individuals with simultaneous RCC and second neoplastic disease. However, a histology-proven TTM in RCC patients is an extraordinary finding in a routine biopsy practice. Herein, I briefly describe a case of adenocarcinoma of unknown origin metastasizing to a clear cell RCC in the kidney. An article is mainly focused on TTM as a peculiar histopathologic entity. As far as I know, this is the first such case published in the Czech and Slovak literature.

Case presentation

An 68-year-old woman was admitted (March, 2012) to the Department of Urology in the Faculty Hospital in Žilina to provide a core cut biopsy of tumor arising in the right kidney, or (depending on actual health status) to perform a nephrectomy. She suffered from comorbidities (insulin dependent diabetes mellitus, ischaemic heart disease with a history of myocardial infarction, arterial hypertension, chronic renal insufficiency). She had been previously hospitalized at the Department of Internal Medicine in another hospital for overall health deterioration, weakness, anorexia and ascites. Abdominal CT scan revealed a well-demarcated tumor mass in the centre of the right kidney. In addition, multiple tumor nodules in the liver with an infiltration of the inferior vena cava were visible. Furthermore, abdominal and retroperitoneal lymphadenopathy, as well as mild splenomegaly were detected. The patient underwent a radical nephrectomy (April, 2012) and biopsy specimen was sent for histopathologic examination. A presumptive clinical diagnosis was a renal cancer with metastases in the liver.

Grossly, the kidney contained a solitary intraparenchymatous tumor that measured 25 × 22 × 20 mm. It was yellow-brownish, well-circumscribed and confined to the kidney. Histology revealed a conventional clear cell RCC,

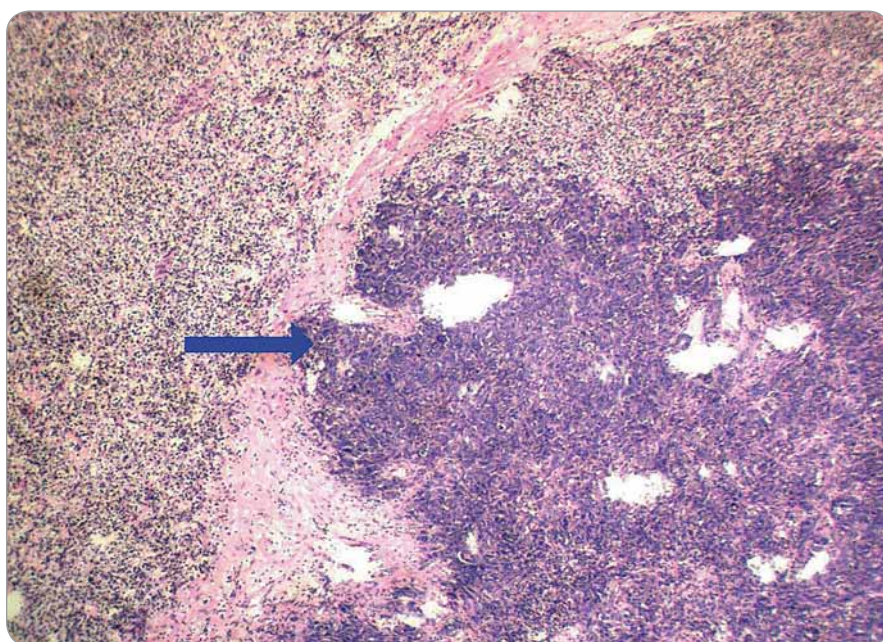


Fig. 1. Conventional clear cell RCC (left and upper part) harboring a metastasis of adenocarcinoma (blue arrow) (hematoxylin & eosin, magnification 100×).
RCC – renal cell carcinoma

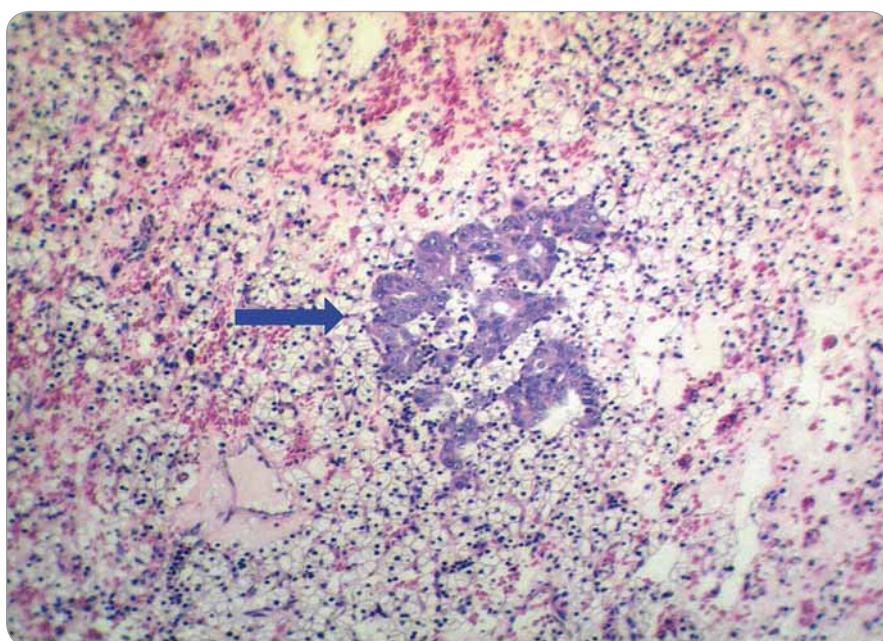


Fig. 2. Small focus of metastatic adenocarcinoma (blue arrow) on the background of clear cell RCC. Metastasis exhibits a typical glandular pattern (hematoxylin & eosin, magnification 200×).
RCC – renal cell carcinoma

Fuhrman grade 1. More interestingly, a tumor tissue also contained multiple foci (up to 5 mm) of moderate to poorly differentiated adenocarcinoma of another origin. It grew predominately in a solid fashion (Fig. 1), but in some areas, an apparent glandular pattern was visible (Fig. 2). These metastatic aggregates were clearly highlighted by immunohistochemical expression of cytokeratin 7 (Fig. 3), high molecular weight cytokeratin and carcinoembryonic antigen. A complex immunohistochemistry of both malignancies is summarized in Tab. 1. No metastatic tumor deposits were found in the surrounding non-neoplastic renal tissue. Since RCC was well differentiated and confined to the kidney (stage pT1a), it did not require further treatment. However, from a prognostic point of view, much more important and crucial for next management was metastasis of adenocarcinoma. Since it represented the first and incidental diagnosis, at that time, there was not possible to reliably specify a primary origin. Based upon the immunophenotype, the pathologist excluded a colorectal origin. However, he pointed out that a negativity for estrogen and progesterone receptors could not exclude a gynecologic source. After receiving a biopsy report, the patient has been referred (May, 2012) to oncodispensary care. Because she come from another district and was managed in her permanent residency region, I had only sparse information about her further clinical workup. I was able to retrieve the following data. At first, the oncologist proposed to perform a probatory biopsy of the liver to elucidate character of multiple tumors. A surgical excision of the lesion was done (June, 2012). The microscopic examination confirmed a moderately to poorly differentiated adenocarcinoma arranged in solid, tubular and trabecular patterns. Immunohistochemically, it showed a strong expression for cytokeratin 7 and a focal expression for cytokeratin 20. The lesion resembled a metastatic adenocarcinoma which had been found in RCC in previous biopsy. The pathologist suggested a primary origin in the pancreatobiliary

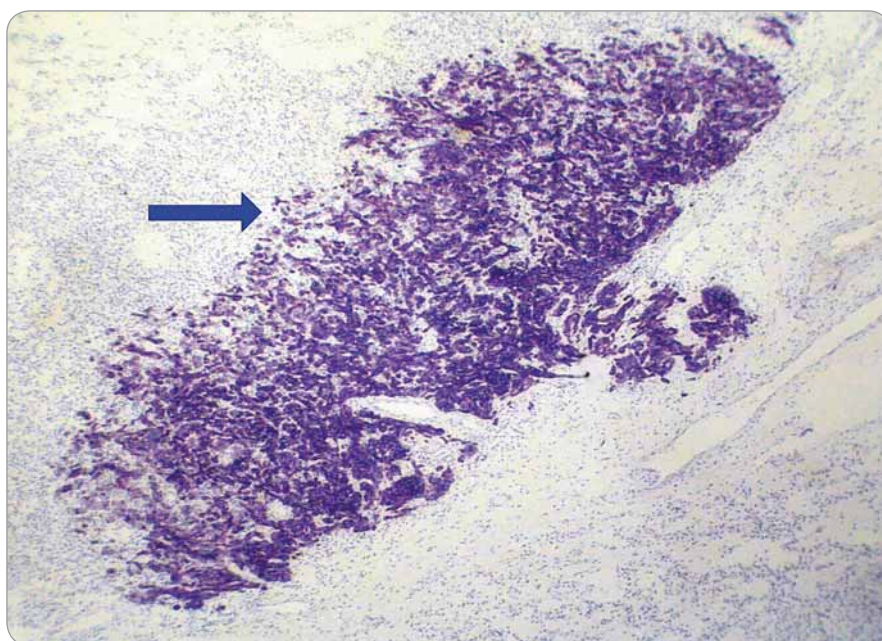


Fig. 3. Strong immunoreactivity of metastatic adenocarcinoma for cytokeratin 7 (blue arrow), while surrounding RCC tissue is negative (clone OV-TL 12/30, magnification 100x).

RCC – renal cell carcinoma

Tab. 1. List of antibodies and results of immunostaining in both tumor components.

Marker	Clone	RCC	Adenocarcinoma
RCC antigen	SPM 314	positive	negative
EMA	E 29	positive	positive
vimentin	V 9	positive	positive
cytokeratin 7	OV-TL 12/30	negative	positive
cytokeratin 20	Ks20.8	negative	negative
HMWCK	34BE12	negative	positive
polyclonal CEA	polyclonal rabbit	negative	positive
monoclonal CEA	II-7	negative	positive
p63	DAK-P63	negative	negative
estrogen receptor	EP1	negative	negative
progesterone receptor	PgR 636	negative	negative

RCC – renal cell carcinoma, EMA – epithelial membrane antigen, HMWCK – high molecular weight cytokeratin, CEA – carcinoembryonic antigen

system. Subsequently, a systemic palliative chemotherapy was planned, but it could not be actually realized due to renal failure. A therapeutic strategy was continued only on the basis of best supportive care. Despite this treatment, the patient's health condition deteriorated and she died a few days

later (July, 2012). A primary origin of adenocarcinoma remained unclear.

Discussion

Although synchronous or metachronous coexistence of two or more primary neoplasms in the same patient is quite common, the TTM is a very rare pheno-

Tab. 2. Summary of clinicopathologic findings of the patients extracted from the published case reports.

Ref.	Sex	Age	Donor	Recipient
[1]	M	58	adenocarcinoma of the lung	clear cell RCC
[1]	M	65	adenocarcinoma of the lung	clear cell RCC
[1]	M	72	adenocarcinoma of the prostate	clear cell RCC
[1]	M	56	adenocarcinoma of the prostate	clear cell RCC
[12]	M	72	papillary carcinoma of the thyroid gland	clear cell RCC
[7]	F	43	ductal carcinoma of the breast	clear cell RCC
[10]	F	82	colorectal adenocarcinoma	chromo-phobe RCC
[11]	M	81	adenocarcinoma of the prostate	clear cell RCC
[13]	M	62	adenocarcinoma of the prostate	clear cell RCC
[14]	F	75	signet-ring cell carcinoma of the stomach	clear cell RCC
[8]	F	97	adenocarcinoma of the lung	clear cell RCC
[9]	F	65	adenocarcinoma of the lung	clear cell RCC
[15]	M	57	adenocarcinoma of the lung	clear cell RCC
[16]	F	75	ductal carcinoma of the breast	clear cell RCC
[17]	F	67	adenocarcinoma of the lung	clear cell RCC
[18]	M	62	small cell carcinoma of the lung	clear cell RCC
[19]	M	56	basaloid squamous cell carcinoma of the tonsil	clear cell RCC
[6]	F	42	micropapillary carcinoma of the breast	unclassified RCC
[20]	F	64	ductal carcinoma of the breast	clear cell RCC
this case	F	68	unknown origin	clear cell RCC

RCC – renal cell carcinoma

menon. The conditions required for a case to be said to be TTM have been proposed by Campbell and Gilbert in 1968 [2]. According to them: a) the patient must have two or more distinct tumors, b) the lesion containing the metastasis (recipient) is a true tumor, c) the neoplasm making the metastasis (donor) develops within the receiving tumor and it may not be the result of contiguous growth or vascular embolisation of tumor cells and, d) the secondary neoplasm does not metastasize to the lymphoreticular system where hematopoietic malignancy (lymphoma/leukemia) already exists. Our case met all criteria mentioned above. A satisfactory explanation for this

phenomenon has not yet been offered, but two hypotheses have emerged to explain the pathophysiology of the TTM [5–7]. The “seed and soil” theory states that metastatic tumor cell (the seed) attain successful growth, development and propagation in a hospitable microenvironment (the soil). The “mechanical” theory claims that the recipient tumors may be particularly susceptible to metastases because of highly vascular microarchitecture and high blood flow. This facilitates a circulation of large number of malignant cells in the tumoral tissue.

Although any tumor may be a potential substance for metastasis, the clear cell RCC is considered to be the most

common recipient among malignant neoplasms [5–11]. The donor tumor is most often the carcinoma of the lung [5–11]. The reason for the high incidence of clear cell RCC as a recipient for TTM is unclear, however, both theories described previously seem to be involved. First, as the clear cell RCC contains a large amount of glycogen and lipids, this may provide a nutrient-rich microenvironment for homing of metastatic tumor cells [7,8,10,11]. Second, because it is typically hypervascular and the kidney per se receive a significant blood flow, a large number of circulating neoplastic cells shed from a donor cancer may enter the tumor [7,8,10,11].

To the best of my knowledge, only a few dozen case reports addressing cancer metastasis to primary RCC has been documented in the literature. I have reviewed 19 cases, which are briefly summarized in Tab. 2 [1,6–20], including this present case. The mean age of the patients was 66 years (range 42–97 years). The proportion of males and females was equal. Except for two RCCs, all the others were made up of the conventional clear cell subtype. The most common donor tumor was a carcinoma of the lung, followed by breast and prostatic cancer. Of note, while primary RCCs were usually confined to the kidney and did not metastasize, the vast majority of the second malignancy exhibited widespread metastases.

Conclusion

A unique case of metastatic adenocarcinoma is described, that was initially diagnosed as an incidental finding within a clear cell RCC of the kidney. Such unexpected feature may represent a great diagnostic challenge for both, pathologist and clinician. From a prognostic point of view, an evidence of intratumoral cancer metastasis within a primary RCC is usually an indicator of disseminated oncologic disease with a poor outcome.

References

1. Rabson SM, Stier PL, Baumgartner JC et al. Metastasis of cancer to cancer. *Am J Clin Pathol* 1954; 24(5): 572–579. doi: 10.1093/ajcp/24.5.572.

2. Campbell LV Jr, Gilbert E. Metastases of cancer to cancer. *Cancer* 1968; 22(3): 635–643.
3. Majerčák J, Ondrušová M, Ondruš D. Súčasný pohľad na diagnostiku a liečbu karcinómu obličky. *Klin Onkol* 2017; 30(3): 175–181. doi:10.14735/amko2017175.
4. Poprach A, Lakomý R, Selingerová I et al. Epidemiologická a klinicko-patologická charakteristika pacientů s renálním karcinomem: analýzy 544 případů z jednoho centra. *Klin Onkol* 2013; 26(2): 114–123.
5. Sella A, Ro JY. Renal cell cancer: best recipient of tumor-to-tumor metastasis. *Urology* 1987; 30(1): 35–38.
6. Gazel E, Yalcin S, Kaya E et al. Metastasis of breast cancer to renal cell carcinoma: a rare case of tumor-to-tumor metastasis (TTM). *Clin Surg* 2018; 3: 1935.
7. Huo Z, Gao Y, Yu Z et al. Metastasis of breast cancer to renal cancer: report of a rare case. *Int J Clin Exp Pathol* 2015; 8(11): 15417–15421.
8. Sawada T, Takahashi H, Hasatani K et al. Tumor-to-tumor metastasis: report of an autopsy case of lung adenocarcinoma metastasizing to renal cell carcinoma. *Inter Med* 2009; 48(17): 1525–1529.
9. Granville LA, Ostrowski ML, Truong LD et al. Pathologic quiz case. Unusual morphology in an otherwise classic renal cell carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129(2): e49–e50. doi: 10.1043/1543-2165(2005)129<e49:PQC>2.0.CO;2.
10. Shin T, Kan T, Sato F et al. Tumor-to-tumor metastasis to chromophobe renal cell carcinoma: a first report. *Case Rep Urol* 2011; 2011: 520839. doi: 10.1155/2011/520839.
11. Arceño JA, Mendoza JS, Castillo JC et al. Prostatic adenocarcinoma (PCa) metastasizing to renal cell carcinoma (RCC) with periureteral tumor deposit: A case of tumor-to-tumor metastasis (TTM). *Hum Pathol* 2017; 8: 27–30. doi: 10.1016/j.jehpc.2017.01.002.
12. Song JS, Taylor SM, Trites J et al. Tumor-to-tumor metastases: papillary thyroid carcinoma into a clear cell renal cell carcinoma. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 46(1): 17. doi: 10.1186/s40463-017-0193-3.
13. Inatomi H, Yamada Y, Okamura T. A case of prostate carcinoma metastasizing to renal cell carcinoma. *Int J Urol* 1996; 3(2): 155–157.
14. Sakai Y, Kanomata N, Kajimoto K et al. Signet-ring cell carcinoma of the stomach metastasizing to renal cell carcinoma: a case report and review of the literature. *Kobe J Med Sci* 2010; 55(6): E122–E131.
15. Aggarwal N, Amin RM, Chung D et al. Tumor-to-tumor metastasis: case report of a pulmonary adenocarcinoma metastatic to a clear cell renal cell carcinoma. *Pathol Res Pract* 2012; 208(1): 50–52. doi: 10.1016/j.prp.2011.10.003.
16. Val-Bernal JF, Villoria F, Pérez-Expósito MA. Concurrent angiomyolipomas and renal cell carcinoma harboring metastatic foci of mammary carcinoma in the same kidney: an incidental autopsy finding in a patient with a follow-up of thirty years. *Ann Diagn Pathol* 2001; 5(5): 293–299. doi: 10.1053/adpa.2001.27920.
17. Takiguchi Y, Kasamatsu N, Hashizume I et al. An autopsy case of lung cancer metastasizing to renal cell cancer and rectal villous adenoma. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1994; 32(12): 1204–1208.
18. Hibi H, Itoh K, Ono K et al. A case of metastasis of lung cancer to renal cell carcinoma. *Nihon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1991; 82(3): 488–491.
19. Khurana KK, Powers CN. Basaloid squamous carcinoma metastatic to renal-cell carcinoma: fine-needle aspiration cytology of tumor-to-tumor metastasis. *Diagn Cytopathol* 1997; 17(5): 379–382.
20. Möller MG, Gribbin T, Ebrom S et al. Breast cancer metastatic to renal cell carcinoma. *Surgery* 2006; 139(4): 577–579. doi: 10.1016/j.surg.2005.10.016.

Pituitárna metastáza u pacienta s pľúcny adenokarcinómom prezentujúca sa poruchou vedomia

Pituitary Metastasis in a Patient with Pulmonary Adenocarcinoma Presenting with a Disturbance of Consciousness

Cahajlová R.¹, Kollerová J.²

¹ Oddelenie klinickej onkológie Kliniky pneumológie, ftizeológie a funkčnej diagnostiky SZU a UN Bratislava, Nemocnica Ružinov

² V. interná klinika LF UK a UN Bratislava, Nemocnica Ružinov

Súhrn

Východiska: Mozgové metastázy sú jednou z hlavných príčin morbidít a mortality pacientov s onkologickým ochorením. U nemalobunkového karcinómu pľúc (non-small cell lung cancer – NSCLC) je riziko rozvoja sekundarizmov v centrálnej nervovej sústave (CNS) 30–50 %. Špeciálny diagnostický a terapeutický problém je nález podozrivých ložísk v hypofýze. V diferenciálnej diagnostike sa opierame o klinický priebeh ochorenia (poruchy zraku, diabetes insipidus – DI, slabosť atd.), endokrinologické vyšetrenie a zobrazovacie metódy (CT, ale hlavne MR). Niekedy však definitívne rozlíšenie problému prinesie až histologizácia tumorózneho procesu. **Prípad:** Pacient vo veku 65 rokov s novodiagnostikovaným metastatickým adenokarcinómom pľúc bol prijatý na naše oddelenie za účelom zahájenia prvého cyklu chemoterapie v zložení cisplatina a navelbin. V úvode hospitalizácie však u pacienta dochádza k rozvoju kvalitatívnej poruchy vedomia a dezorientácii. Urgentné CT CNS nachádza tumor hypofýzy, MR popisuje masu supra- a intraselárne, s kontaktom na optickú chiazmu. Endokrinologickým vyšetrením zisťujeme panhypopituitarizmus. Pituitárnu metastázu NSCLC potvrdzuje až histologizácia tumoru transfenoidálnym prístupom. **Záver:** K malignitám najčastejšie metastazujúcim do hypofýzy patria pľúcny karcinóm a karcinóm prsníka. Incidencia pituitárnych metastáz sa udáva od 0,4 do 28,1 %. Klinicky sú väčšinou nemé, môžu sa však manifestovať endokrinologickými poruchami ako sú DI, hypothyreóza a hypokortizmus alebo poruchami zraku pri útlaku optickej dráhy. Od stanovenia správnej diagnózy závisí ďalší management pacienta.

Kľúčové slová

hypopituitarizmus – magnetická rezonancia – tumor hypofýzy – rádiokirurgia – cielená liečba

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zaslané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Radka Cahajlová
Oddelenie klinickej onkológie
UN Bratislava
Nemocnica Ružinov
Ružinovská 6
82606 Bratislava, Slovensko
e-mail: radka.cahajlova@gmail.com

Obdržané/Submitted: 26. 4. 2018

Prijaté/Accepted: 27. 6. 2018

doi: 10.14735/amko2018371

Summary

Background: Brain metastases are one of the main causes of morbidity and mortality of patients with oncological disease. In non-small cell lung carcinoma (NSCLC), the risk of CNS secondary development is 30–50%. An unusual diagnostic and therapeutic problem is the finding of suspicious pituitary lesions. Obtaining a differential diagnosis relies on evaluating the clinical course of the disease (visual disturbances, diabetes insipidus (DI), weakness etc.), and performing endocrinological examinations and imaging analyses (CT, but mainly MRI). Sometimes, however, definitive resolution of the problem requires histological assessment of the tumor. **Case report:** A 65-year-old patient with a newly diagnosed metastatic lung adenocarcinoma was admitted to our department for a first cycle of chemotherapy consisting of cisplatin and navelbine. However, at the beginning of hospitalization, the patient developed qualitative disturbances in consciousness and disorientation. Emergency CT of the CNS revealed a tumor of the pituitary gland, and a subsequent MRI showed intrasellar and suprasellar masses making contact with the optic chiasma. An endocrinological examination revealed panhypopituitarism. Pituitary metastasis of NSCLC was confirmed by tumor histology using the trans-sphenoid approach. **Conclusion:** Lung and breast carcinomas are among the most common cancers to metastasize to the pituitary gland. The incidence of pituitary metastases is reported to be 0.4–28.1%. Clinically, they are mostly silent, but may manifest as endocrine disorders, such as DI, hypothyroidism, and hypocorticism, or as visual disturbances due to compression of the optic nerve. Management depends on the establishment of a correct diagnosis.

Key words

hypopituitarism – magnetic resonance imaging – pituitary neoplasm – radiosurgery – targeted therapy

Úvod

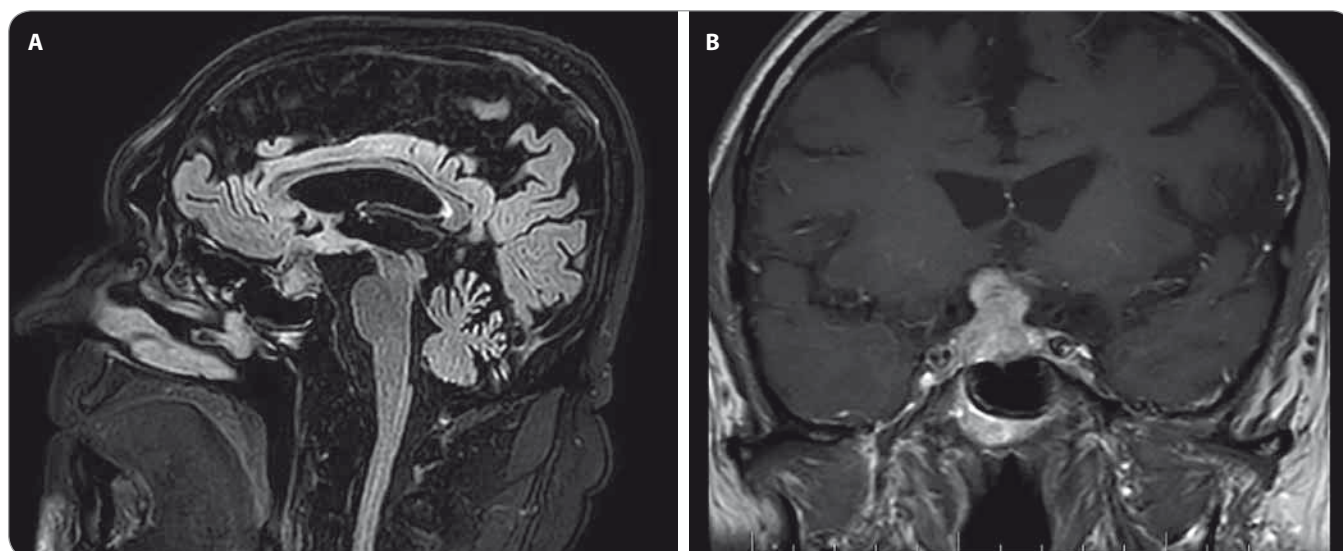
Napriek mnohým pokrokom v diagnostike a liečbe, pľúcny karcinóm (lung cancer – LC) naďalej patrí k nádorom s najvyššou incidenciou, v mortalite mu patrí nepopulárne prvé miesto [1]. Kameňom úrazu je vysoké percento neskoro diagnostikovaných prípadov. Podľa Americkej spoločnosti pre výskum rakoviny (American Association for Cancer Research) ve IV. štádiu ochorenie k lekárovi prichádza až 40 % pacientov [2]. Na Slovensku a v Európe bude toto číslo pravdepodobne vyššie, keďže na rozdiel od USA tu zatiaľ nefunguje účinný screeningový program. Nematobunkový karcinóm tvorí 85–90 % prípadov. LC [3,4], z histologických typov sa v USA, ale aj vo väčšine európskych krajín dostáva do popredia adenokarcinóm [1]. Klinicky môže ochorenie dlho ostať nemé. Slabosť, nechutenstvo, bolesti kostí, novovzniknuté parézy sú už známkami diseminovaného ochorenia. Mozgové metastázy (MTS) sú hlavnou príčinou morbidity a mortality pacientov s onkologickým ochorením [3]. Medián celkového prežitia (overall survival – OS) s mozgovými MTS je od 3,4–12,1 mesiaca [3,5–7]. Vo všeobecnosti sa udáva, že postihnutie centrálnej nervovej sústavy (CNS) má už iniciálne 7,4 % chorých, počas ochorenia počet vzrastie na 23–30 % [6]. Riziko pacientov s nematobunkovým karcinómom pľúc (non-small cell lung cancer – NSCLC) patrí k najvyšším [3,7]. Sekundárne postihnutie hypofýzy je zriedkavé,

udáva sa incidencia 0,4–28,1 % [6–11]. Medzi malignity najčastejšie metastazujúce do hypofýzy patrí karcinóm prsníka (breast cancer – BC) a LC [10,12,13]. Prvýkrát však pituitárnu MTS popísal v roku 1857 L. Benjamin a išlo o nález pacienta s diseminovaným malígnym melanómom [10,14]. Ložiská sú často klinicky nemé, alebo sa príznaky z MTS postihnúť prekrývajú s celkovými príznakmi onkologického ochorenia (slabosť, kachexia, ...) [14,15]. Zobrazovacie metódy vrátane MR majú v diagnostike len pomocný význam, keďže nález môže často pripomínať benígne novotvary [12]. V nami uvedenej kazuistike uvádzame prípad pacienta, u ktorého sa pituitárna MTS manifestovala ťažkou kvalitatívnou poruchou vedomia navodenou hypokortizmom, neskôr poruchou vízu pri postihnutí zrakovej dráhy. Podozrenie na mozgovú MTS potvrdila až histologizácia nádoru cestou transfenoidálnej resekcie.

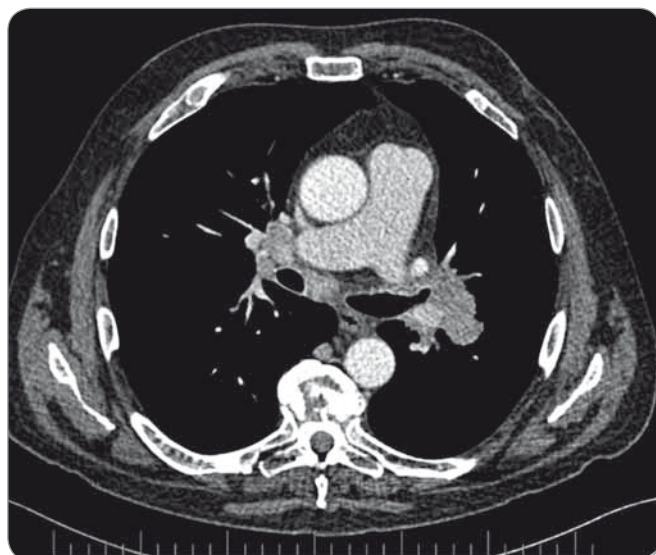
Kazuistika

Pacient vo veku 65 rokov, nefajčiar, bez vážnejšieho predchorobia bol 3 mesiace prešetrovaný pre kašeľ a febrilitu. Počítačovou tomografiou (CT) bolo zistené tumorózne ložisko v oblasti ľavého pľúcneho hilu, mediastinálna a bilaterálna hilová lymfadenopatia, MTS na pľúcach obojstranne a v oblasti pravej nadobličky. Histologicky z bronchoskopie ide o pľúcny adenokarcinóm. Vzhľadom na oneskorenie molekulárno-genetickej analýzy a pokročilosť ochorenia

sme sa rozhodli pre zahájenie systémovej liečby v zložení s platinovým doubletom. Pri prijíme sa však u pacienta začali objavovať poruchy správania v zmysle intermitentnej dezorientácie až amnitiiformných stavov, ktoré v priebehu 2 dní prešli do dezorientácie s nutnosťou medikamentózneho tlmenia. Laboratórne odbery až na hyponatriémiu ľahkého stupňa sú bez nálezu vysvetľujúceho klinický stav, pacient je naďalej kardiopulmonálne kompenzovaný, skôr so sklonom ku nižším hodnotám tlaku (86/68 mmHg), normoxemický. Realizované CT CNS po opätovnom prehodnotení nachádza tumor hypofýzy, v MR obraze nález imponuje ako intra-/supraselárna expanzia, najskôr primárneho charakteru. V diferenciálnej diagnostike by sa mohlo jednať o makroadenóm, menej pravdepodobne kranyofaryngeóm. Konzultujeme neurochirurga, ktorý aktuálne neurochirurgický zákrok neodporúča, dopĺňame vyšetrenie hormonálneho profilu s novozisteným panhypopituitarizmom (deficit v kortiko-, tyreo-, gonado- i somatotropnej osi). Na odporúčanie endokrinológa sme pri adrenálnej kríze najskôr zahájili substitúciu hypokortizmu parenterálne, za prísneho monitoringu mineralogramu, bilancii, tlaku a pulzu. Po 48 hod podávania kortikoidov pozorujeme úplnú úpravu psychického stavu, bez nutnosti sedácie. Zároveň však dochádza k rozvoju diabetes insipidus (DI), ktorý je nutné pre vysoký príjem a výdaj tekutín



Obr. 1. MRI hypofýzy.



Obr. 2. CT hrudníka pred zahájením liečby krizotinibom.



Obr. 3. CT hrudníka po 3 mesiacoch liečby krizotinibom.

a hypokaliémiu (príjem 7 950 ml / výdaj 9 400 ml) korigovať podávaním dezmpresínu s titráciou dávky na dosiahnutie vyrovnanej bilancie tekutín a vyhovujúceho mineralogramu. Do liečby pre prehĺbenie voľného tyroxínu (fT4) pridávame tyroxín. Po stabilizácii stavu pacient zahájil chemoterapiu v zložení karboplatina + navelbin. Pre hematologickú toxicitu v zmysle afebrilnej neutropénie a leukopénie stupňa 2 deň 8 ani deň 15 liečby nebol podaný. Pred plánovaným zahájením druhého cyklu terapie pacient prichádza pre úplnú stratu zraku na pravom oku. Kontrolné MR vyšetrenie potvrdzuje progresiu veľkosti ex-

panzie v oblasti tureckého sedla s útlakom optickej chiazmy (obr. 1). Perimeter pravého oka vykazuje absolútny skotóm, vľavo početné skotómy vo všetkých 4 kvadrantoch. Opätovne konzultovaný na neurochirurgickej klinike. Neurochirurg už na základe charakteru MR nálezu supponuje MTS proces, pre progresiu stavu a zhoršovanie zraku i na druhom oku indikuje operačné riešenie. Pacient podstúpil dekompresiu a parciálnu resekciu tumoru. Histologicky ide o MTS ložisko, s prihliadnutím na imunohistochemickú analýzu (IHC) ide o MTS primárneho LC. Napriek neurochirurgickej intervencii k obnove zraku na pravom

oku nedochádza, nález na ľavom oku je stacionárny. Indikovaná je rádioterapia (RAT) na CNS s boostom na selárnu oblasť. Po ukončení RAT, s prihliadnutím na prolongovanú toxicitu počas prvého cyklu chemoterapie a po obdržaní pozitívneho výsledku *ROS1* mutácie chorý zahájil terapiu krizotinibom. Po troch cykloch liečby kontrolné CT popisuje takmer úplné vymiznutie tumoru v oblasti hilu, pľúcnych MTS aj ložísk na oboch nadobličkách (obr. 2, 3). Liečba panhypopituitarizmu je naďalej v rukách endokrinológa, pacient t. č. užíva hydrokortizon, tyroxín a antidiuretický hormón. Liečba testosterónom a rasto-

Tab. 1. Pomocné znaky na zobrazovacích vyšetrení a klinické príznaky.

Klinické znaky vedúce k podozreniu na pituitárnu MTS	Suspektné nálezy zobrazovacích vyšetrení
neuropatie hlavových nervov	zhrubnutie pituitárnej stopky
diabetes insipidus	invázia do kavernózneho sínusu
oftalmoplégia	rastová dynamika (rýchly nárast na kontrolnom vyšetrení)
vyšší vek a diseminované malígne ochorenie	sklerotické zmeny v oblasti sella turcica
bolesť hlavy, obrna hlavového nervu a diabetes insipidus	invázia infundibulárneho recesu (namiesto vytlačenia) dľa MRI

MTS – metastázy

vým hormónom vzhľadom ku základnému onkologickému ochoreniu nie je indikovaná. Je v dobrom výkonnostnom stave.

Diskusia

Mozgové MTS sú jednou z hlavných príčin morbiditu a mortality pacientov s onkologickým ochorením. Uvádza sa, že 20–40 % onkologických pacientov vyvinie mozgové MTS v priebehu ochorenia, pričom riziko pre pacientov s NSCLC je ešte o niečo vyššie, 30–50% [3]. Hypofýza je zriedkavým miestom metastázovania. Podľa Japonského registra tumorov CNS (Brain Tumor Registry of Japan) iba 0,4 % intracerebrálnych MTS je lokalizovaných hypofýze [9]. Literárne sa uvádza aj vyššia incidencia, a to 0,14–28,7 % [8,15,16]. Najčastejšie do hypofýzy metastazujú BC a LC [17,18]. Postihnutí sú väčšinou starší pacienti v 6. až 7. dekáde života, s diseminovaným malígnym ochorením [17]. Z anatomickeho hľadiska býva dominatne postihnutý zadný lalok hypofýzy, čo súvisí s priamym zásobením zadného laloka zo systémovej cirkulácie (hypofyzeálne artérie). Predný lalok býva postihnutý minoritne [8,10,11,17,19]. Iba 6,8–10 % pituitárnych MTS sa prejaví klinicky [8,12,14,17,18], pričom príznaky súvisia s postihnutím toho ktorého laloka. Zadný lalok hypofýzy produkuje oxytocín a antidiuretický hormón, najčastejším prejavom MTS postihnutia teda býva DI. Predný lalok je producentom ACTH, GH, TSH, LH a FSH, jeho postihnutie sa môže prejsť výpadkom

syntézy jedného alebo niekoľkých hormónov. Najčastejšie ide o hypotyreoidizmus a hypokorticismus [17]. Všeobecne je z príznakov najčastejšie prítomný DI, vzhľadom na blízkosť zrakových dráh sú spomínané poruchy zorného poľa, diplopia, z ďalších ťažkostí ide o bolesť hlavy a slabosť. V prípade nášho pacienta išlo hlavne o hypokorticismus, ktorý sa prejavil ťažkou kvalitatívnou poruchou vedomia s nutnosťou urgentného medikamentózneho zásahu (poruchu vedomia ako následok pituitárnej MTS spomína len Habu et al v 8 % zo skupiny 201 pacientov s rôznym primárnym nádorom) [9]. Zahájená bola intravenóznou substitúciou kortikoidmi, pri ktorej cca po 48 hod dochádza k celkovej úprave stavu vedomia. Rozvíja sa však DI. Pravdepodobne tu išlo o poruchu syntézy antidiuretického hormónu (ADH), ktorá však bola iniciálne maskovaná insuficienciou kortikotropných buniek. Ako iná príčina neskoršieho rozvoja DI sa uvádza invázia infundibula alebo hypotalamu [16]. Zo zobrazovacích vyšetrení sa v diagnostike pituitárnych tumorov spomínajú MR so zameraním na hypofýzu. Ak je kontraindikovaná alebo nedostupná, tak CT, resp. pri podozrení na onkologický proces PET (pozitronová emisná tomografia) CT. Bez súčasného zhodnotenia kliniky a endokrinologického vyšetrenia majú len pomocný význam, resp. stanovenie diagnózy len na základe samotných zobrazovacích vyšetrení môže byť komplikované [3]. Nádor sa totiž môže prezentovať ako adenóm, kraniofaryngeóm, cysta alebo apople-

xia. Navyše, ak ide o pacienta bez doteraz známeho zhubného procesu, s klinicky rozvinutým DI, môže byť nesprávne interpretovaný ako tuberkulóza, histiocytóza z Langerhansových buniek či sarkoidóza [12,13,16,19]. Ide aj o najčastejšie príčiny DI u pacientov bez malignity [18]. PET CT, na ktoré sa v dnešnej dobe s obľubou spoliehame tiež nemusí priniesť rozlíšenie problému, keďže aj benígne lézie ako adenómy sa môžu prejsť zvýšeným vychytávaním glukózy [12]). Definitívny záver prináša histologizácia cestou transfenoidálnej resekcie. Má diagnostický význam, u pacientov s poruchami vízu spôsobeným útlakom zrakovej dráhy je aj terapeutickým zásahom. Radikality a liečebný efekt výkonu negatívne ovplyvňujú vaskularita tumoru a s ňou spojené zvýšené riziko krvácania, prerastanie do okolitých kostných štruktúr, kavernózneho sínusu, infiltrácia optických nervov a hypotalamu alebo fibrózna komponenta tumoru [8,9]. Tento scenár nastal aj u nášho pacienta, ktorý cca po 2–3 týždňoch od stanovenia tumorózneho procesu v oblasti hypofýzy prichádza na ambulanciu s novovzniknutou poruchou zraku. Vzhľadom na rozsah tumorózne formácie (propagácia intra- aj supraselárne, so šírením k optickej chiazme) bola realizovaná len dekompresia a parciálna resekcia tumoru, avšak k obnoveniu zraku u nášho pacienta nedošlo. Pre riziko metastatického šírenia ochorenia intrakraniálne bol odoslaný na RAT, kde mu bola aplikovaná adjuvantná RAT s boostom na selárnu oblasť. U pacientov, ktorí z rôznych dôvodov nemôžu podstúpiť neurochirurgickú intervenciu sa rozhodujeme na základe klinických príznakov, endokrinologického vyšetrenia a MRI cielenej na hypofýzu (tab. 1). Z terapeutických modalít sa ako možnosť voľby núka rádiochirurgia (gamma knife, gammaž). Ide o neinvazívnu, jednoduchú procedúru, ktorá zároveň so sebou prináša znížené riziko nežiadúcich účinkov z ožiarovania celého mozgu. Na druhej strane rádiochirurgia využíva nižšiu dávku žiarenia na periférii kvôli šetreniu optického aparátu [15]. Z tohto dôvodu je nevhodná, ak je infiltrovaný optický nerv. Zástancovia ožiarovania celého

mozgu tiež argumentujú rizikom šírenia MTS buniek meningami a priamym prestataním mimo radiačné pole [8]. RAT tiež nie je pre pozvoľný nástup účinku vhodnou voľbou v situácii, keď musíme urgentne riešiť poruchu zraku a prejavy intrakraniálnej hypertenzie. Radikálny neurochirurgický výkon s kompletnou resekciou v kombinácii s RAT sa spájajú s lepšou kontrolou, resp. odstránením symptómov, ale nepredlžujú OS [8,9,16]. OS pacientov s pituitárnou MTS závisí hlavne od kontroly primárneho tumoru. Keďže náš pacient bol po ukončení RAT na CNS stále vo vyhovujúcom klinickom stave, po obdržaní molekulárno genetického statusu s pozitívnym testovaním na *ROS1* prestavbu sme sa rozhodli pre zahájenie liečby krizotinibom. Medzi chorými s LC iba približne 1 % pacientov vykazuje *ROS1* pozitivitu [20]. Ako vieme, krizotinib je *ALK* a *ROS1* inhibítor. Liečbu krizotinibom u 50 *ROS1* pozitívnych pacientov s pokročilým LC podporila už fáza I štúdie, v ktorej bola dosiahnutá miera odpovedí 72 %, medián trvania odpovede bol 17,6 mesiaca, prežitie bez progresie 19,2 mesiace [20]. Aj napriek poznatku, že krizotinib má len obmedzený prístup cez hematoencefalickú bariéru, na základe porovnaní zo štúdie PROFILE 1014 [21] dosiahol lepšiu kontrolu ochorenia intrakraniálne v porovnaní s kombinovanou chemoterapiou. Povzbudením môžu byť aj kazuistiky prezentovaných pacientov, ktorí dosiahli na krizotinibe dlhodobú kontrolu intrakraniálneho ochorenia [22,23].

Záver

Sekundárne postihnutie CNS u pacientov s NSCLC pomerne často komplikuje liečbu a má negatívny vplyv na kvalitu života chorého. Príznaky z MTS postihnúť CNS bývajú rôzne, podľa lokalizácie MTS. Manifestácia pituitárnych MTS je

špecifická podľa toho, či ide o postihnutie predného alebo zadného laloka hypofýzy. Okrem známk hypokorticismu, DI a hypotyroidizmu sa môžu objaviť aj poruchy vízu a perimetra pri postihnutí optickej dráhy. MRI selárnej oblasti je súčasťou diagnostického algoritmu, definitívne rozlíšenie však často pri naša až histologizácia transfenoidálnym prístupom, ktorého súčasťou býva aj resekcia tumorózneho ložiska. Alternatívnym riešením u pacientov neschopných podstúpiť neurochirurgický výkon je RAT. Celkové prežívanie chorych však v prvom rade závisí od kontroly primárneho tumoru, takže systémová liečba je základom.

V neposlednom rade treba spomenúť dôležitosť medziodborovej spolupráce s endokrinológom, bez ktorej by diagnostika a management tumorov hypofýzy neboli možné.

Literatúra

- Novello S, Barlesi F, Califano R et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 5): v1–v27. doi: 10.1093/annonc/mdw326.
- Cancer Treatment Centers of America. Stage IV non-small cell lung cancer. [online]. Available from: <https://www.cancercenter.com/lung-cancer/stages/tab/non-small-cell-lung-cancer-stage-iv>.
- Fenske DC, Price GL, Hess ML et al. Systematic review of brain metastases in patients with non-small cell lung cancer in the United States, European Union, and Japan. *Clin Lung Cancer* 2017; 18(6): 607–614. doi: 10.1016/j.clcc.2017.04.011.
- McGranahan T, Nagpal S. A neuro-oncologist's perspective on management of brain metastases in patients with EGFR mutant non-small cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2017; 18(4): 22. doi: 10.1007/s11864-017-0466-0.
- Greenspoon JN, Ellis PM, Pond G et al. Comparative survival in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer treated before and after implementation of radiosurgery. *Curr Oncol* 2017; 24(2): e146–e151. doi: 10.3747/co.24.3420.
- Owen S, Souhami L. The management of brain metastases in non-small cell lung cancer. *Front Oncol* 2014; 4: 248. doi: 10.3389/fonc.2014.00248.
- Wong A. The emerging role of targeted therapy and immunotherapy in the management of brain metastases in non-small cell lung cancer. *Front Oncol* 2017; 7(5): 33. doi: 10.3389/fonc.2017.00033.
- Fassett DR, Couldwell WT. Metastases to the pituitary gland. *Neurosurg Focus* 2004; 16(4): E8.
- Habu M, Tokimura H, Hirano H et al. Pituitary metastases: current practice in Japan. *J Neurosurg* 2015; 123(4): 998–1007. doi: 10.3171/2014.12.JNS14870.
- Rajput R, Bhansali A, Dutta P et al. Pituitary metastases masquerading as non-functioning pituitary adenoma in a woman with adenocarcinoma lung. *Pituitary* 2006; 9(2): 155–157. doi: 10.1007/s11102-006-8326-0.
- Yaylali GF, Topsakal S, Değirmencioglu S et al. Pituitary metastases of lung cancer presenting with hypopituitarism. Abstract 49. In: *Endocrine Abstracts*. 19th European Congress of Endocrinology. European Society of Endocrinology, Lisbon, 2017.
- Goulart CR, Upadhyay S, Beer-Furlan A et al. Newly diagnosed sellar tumors in patients with cancer: a diagnostic challenge and management dilemma. *World Neurosurg* 2017; 106: 254–265. doi: 10.1016/j.wneu.2017.06.139.
- Marsh JC, Garg S, Wendt JA et al. Intracranial metastases disease rarely involves the pituitary: retrospective analysis of 935 metastases in 155 patients and review of the literature. *Pituitary* 2010; 13(3): 260–265. doi: 10.1007/s11102-010-0229-4.
- Guijarro de Armas MG, Torán Ranero CE, Pavón de Paz I et al. Panhypopituitarism and lung neoplasm: A case study. *Endocrinol Nutr* 2013; 60(10): e35–e36. doi: 10.1016/j.endonu.2013.02.006.
- Iwai Y, Yamanaka K, Honda Y et al. Radiosurgery for pituitary metastases. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2004; 44 (3): 112–116.
- Komninos J, Vlassopoulou V, Protopapa D et al. Tumors metastatic to the pituitary gland: case report and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(2): 574–580. doi: 10.1210/jc.2003-030395.
- Hsiao CH, Wang CH, Chung MT et al. Diabetes insipidus due to pituitary metastases in a woman with lung adenocarcinoma: a case report. *Cent Eur J Med* 2011; 6(4): 475–479.
- Schubiger O, Haller D. Metastases to the pituitary-hypothalamic axis. An MR study of 7 symptomatic patients. *Neuroradiology* 1992; 34(2): 131–134.
- Harzallah L, Migaw H, Harzallah F et al. Diabetes insipidus and panhypopituitarism revealing pituitary metastases of small cell lung carcinoma: a case report. *Ann Endocrinol (Paris)* 2005; 66(2 Pt 1): 117–120.
- Shaw AT, Ou SH, Bang YJ et al. Crizotinib in *ROS1*-rearranged non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371(21): 1963–1971. doi: 10.1056/NEJMoa1406766.
- Solomon BJ, Cappuzzo F, Felip E et al. Intracranial efficacy of crizotinib versus chemotherapy in patients with advanced ALK-positive non-small cell lung cancer: results from PROFILE 1014. *J Clin Oncol* 2016; 34(24): 2858–2865. doi: 10.1200/JCO.2015.63.5888.
- Lukas RV, Hasan Y, Nicholas MK et al. *ROS1* rearranged non-small cell lung cancer brain metastases respond to low dose radiotherapy. *J Clin Neurosci* 2015; 22(12): 1978–1979. doi: 10.1016/j.jocn.2015.04.009.
- Kinoshita Y, Koga Y, Sakamoto A et al. Long-lasting response to crizotinib in brain metastases due to *EML4-ALK*-rearranged non-small cell lung cancer. *BMJ Case Rep* 2013; 2013(10): bcr-2013-200867. doi: 10.1136/bcr-2013-200867.

Solidní pseudopapilární tumor pankreatu – vzácné onemocnění 20leté ženy

Solid Pseudopapillary Tumor of the Pancreas – Rare Neoplastic Disease in 20-Year-Old Woman

Fichtl J.¹, Skalický T.¹, Vodička J.¹, Třeška V.¹, Tupý R.², Hes O.³

¹ Chirurgická klinika LF UK a FN Plzeň

² Klinika zobrazovacích metod LF UK a FN Plzeň

³ Šiklův ústav patologie, LF UK a FN Plzeň

Souhrn

Úvod: Benigní cystické nádory představují pouhých 2 % tumorů pankreatu (pancreatic cancer – PC). Na rozdíl od maligních nádorů se vyskytují typicky u žen mladého věku. Solidní pseudopapilární tumor je relativně vzácnou afekcí představující max. 4 % cystických PC. Přes benigní potenciál byly popsány u cca 0,5–4 % nemocných i metastázy tohoto nádoru, zejména ve slezině. U 20 % nemocných bývá zaznamenána vaskulární a perineurální invaze, která je příčinou recidivy nádoru až u třetiny postižených i přes R0 resekci. Charakteristickým znakem onemocnění jsou jeho pozdní klinické projevy ve smyslu bolestí a poruch pasáže střevní. Diagnostika je postavena na vyšetření MRI, event. v kombinaci s PET. Léčba je výhradně chirurgická. **Případ:** Autoři prezentují případ 20leté nemocné vyšetřované pro bolesti v epigastriu na podkladě objemné nitrobřišní expanze. Zpočátku bylo na základě ultrasonografického nálezu pomýšleno na možnou fokální nodulární hyperplazii jater, podle MRI se však mělo jednat o nejspíše maligní tumor podjaterní krajiny. Při laparotomii byl nalezen a následně kompletně odstraněn tumor vycházející překvapivě z hlavy slinivky břišní. Histologicky se jednalo o solidní pseudopapilární tumor pankreatu. Měsíc po nekomplikovaném pooperačním průběhu byla nemocná reoperována pro pankreatickou píštěl, kterou se při totální parenterální nutrici a podání sandostatinu podařilo zcela zhojit. Nadále je pacientka pravidelně sledována v jaterní poradně naší kliniky a při poslední kontrole byla zcela v pořádku. **Závěr:** Solidní pseudopapilární tumory pankreatu jsou vzácné, převážně benigní léze, na které je nutné myslet při diferenciální diagnostice afekcí v podjaterní krajině zejména u mladých žen. Jedinou v současnosti uznávanou léčbou je jejich chirurgické odstranění. Pacienty je nutné po operaci důsledně sledovat vzhledem k poměrně vysoké frekvenci recidivy onemocnění i přes R0 resekci, 5leté přežití při chirurgickém odstranění dosahuje až 97 %.

Klíčová slova

solidní pseudopapilární tumor pankreatu – diagnostika – léčba

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Jakub Fichtl, Ph.D.

Chirurgická klinika LF UK a FN Plzeň
alej Svobody 80

301 60 Plzeň

e-mail: fichtlj@fnplzen.cz

Obdrženo/Submitted: 17. 4. 2018

Přijato/Accepted: 13. 8. 2018

doi: 10.14735/amko2018376

Summary

Introduction: Benign cystic tumors represent only 2% of all pancreatic tumors (pancreatic cancer – PC). In contrast to malignant cystic tumors, these tumors occur typically in young women. A solid pseudopapillary tumor is a relatively rare affliction representing less than 4% of cystic PC. Although the tumor is considered benign, metastasis, especially to the spleen, has been reported in approximately 0.5–4% patients. Despite R0 resection, vascular and perineural invasion is monitored in 20% of cases. Invasion is the cause of tumor relapse in up to one third of affected patients. Characteristic features of the disease are latent clinical indicators such as signs of pain and malfunction of intestinal passage. The diagnostics is based on MR, sometimes in combination with positron emission tomography. Medical treatment is specifically surgical. **Case history:** Authors present a case of a 20-year-old female patient who was examined due to pain in the epigastrium, further exasperated by a voluminous expansion of the abdominal cavity. An initial ultra-sonographic examination was conducted to examine for possible nodular focal nodular hyperplasia of the liver; however, an MRI scan revealed the likelihood of a malignant tumor in the subhepatic region. During laparotomy, a tumor protruding from the head of the pancreas was discovered and removed. Histological examination showed it was a solid pseudopapillary pancreatic tumor. After a month of good post-operative progress, the patient was re-operated because of the presence of pancreatic fistula. Complete healing of the fistula was achieved after total parenteral nutrition and administration of sandostatin. At her last examination, the patient was without any problems. **Conclusion:** Solid pseudopapillary pancreatic tumors are rare, mainly benign lesions. It is essential to consider them in the differential diagnostics of afflictions of the subhepatic region, especially in young women. The only generally accepted cure nowadays is surgical resection. It is necessary to monitor patients consistently considering the rather high frequency of relapse of disease despite R0 resections. In the case of surgical removal, the 5-year survival rate is near 97%.

Key words

solid pseudopapillary tumor of pancreas – diagnostics – therapy

Úvod

Benigní cystické nádory představují pouhých 2 % ze všech tumorů pankreatu (pancreatic cancer – PC) [1]. Na rozdíl od maligních nádorů se vyskytují typicky u žen mladého věku. Nejčastějšími jsou cystadenomy, cystické mucinózní neoplazie a intrapapilární cystické acinózní nádory. Solidní pseudopapilární tumor je relativně vzácnou afekcí představující max. 4 % cystických PC [2]. V literatuře od roku 1933 nebylo popsáno více než 1 000 případů tohoto typu nádoru. Jeho výskyt u žen převažuje v poměru cca 8 : 1 nad

výskytem u mužů [3]. Tento poměr napovídá, že by se mohlo jednat o hormonálně dependentní nádor, hypotéza však zatím nebyla definitivně prokázána (ne každý nádor obsahuje estrogenové či progesteronové receptory). Průměrný věk nemocných je 26 let, vyšší pak u mužů. Přes benigní potenciál byly popsány u cca 0,5–4 % nemocných i metastázy tohoto nádoru, zejména ve slezině. U 20 % nemocných bývá zaznamenána vaskulární a perineurální invaze, která je příčinou recidivy nádoru až u třetiny postižených i přes R0 resekci [4]. Dalším charakteristickým znakem

onemocnění jsou jeho pozdní klinické projevy – mírné bolesti v místě nádoru a poruchy střevní pasáže z útlaku trávicí trubice. Průměrná velikost nádoru při stanovení diagnózy je kolem 5,5 cm, v dětském věku je překvapivě průměr afekcí v době diagnostiky větší, a to až 8 cm [5]. Léčbou je chirurgická resekce či enukleace, jiná léčebná modalita ve smyslu např. chemoterapie či radioterapie není v současnosti doporučována. Při chirurgickém odstranění dosahuje 5leté přežití až 97 %.

Kazuistika

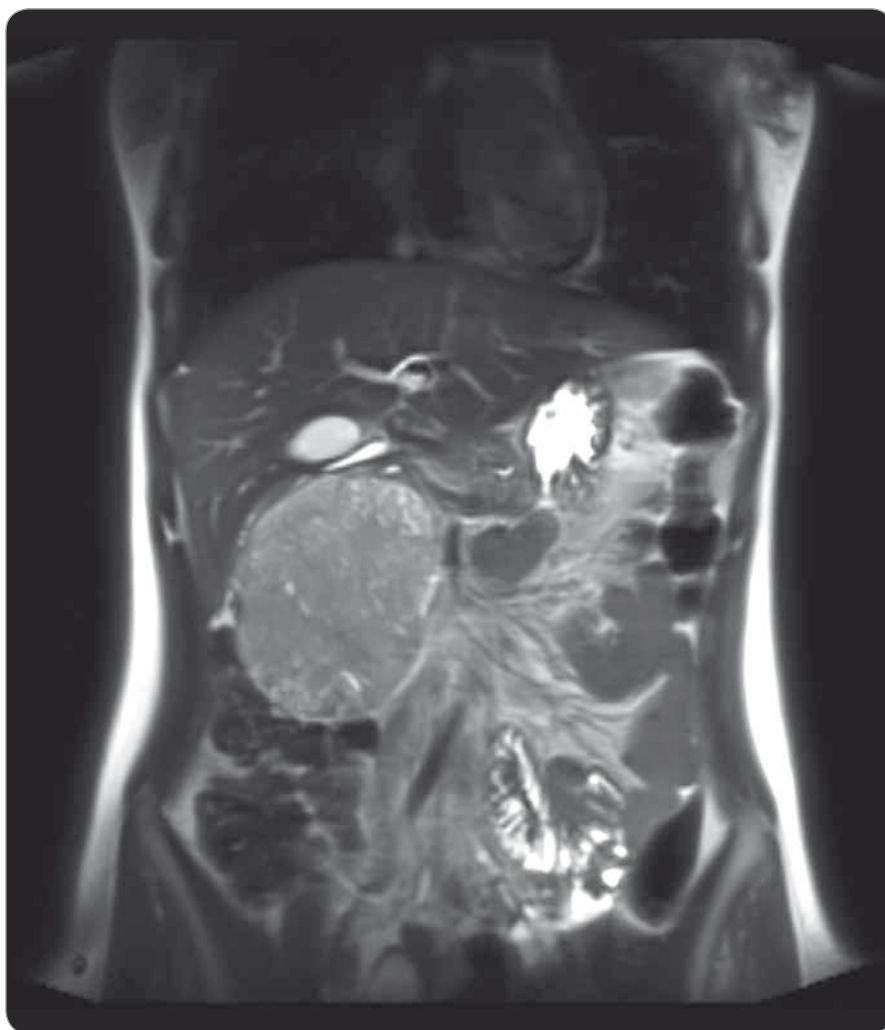
Dvacetiletá pacientka, původně vyšetřovaná pro břišní dyskomfort, byla odeslána do jaterní poradny naší kliniky praktickým lékařem s ultrasonografickým nálezem objemné expanze (90 × 70 × 112 mm) charakteru nejspíše fokální nodulární hyperplazie vycházející patrně ze 4. segmentu jater (obr. 1). Klinicky byla zjištěna tuhá rezistence v epigastriu, vzhledem ke konstituci nemocné (body mass index 21,2) viditelná již při ulehnutí na lůžko. Následně provedená MRI odhalila poměrně překvapivě objemný tumor podjaterní krajiny s restrikcí difuze spíše maligního charakteru (obr. 2). Nemocná byla indikována k operační revizi. Cestou subkostálního řezu, rozšířeného ve smyslu střední laparotomie k mečíku, byla provedena explorativní laparotomie s nálezem 15 cm velkého PC vycházejícího z hlavy pankreatu.



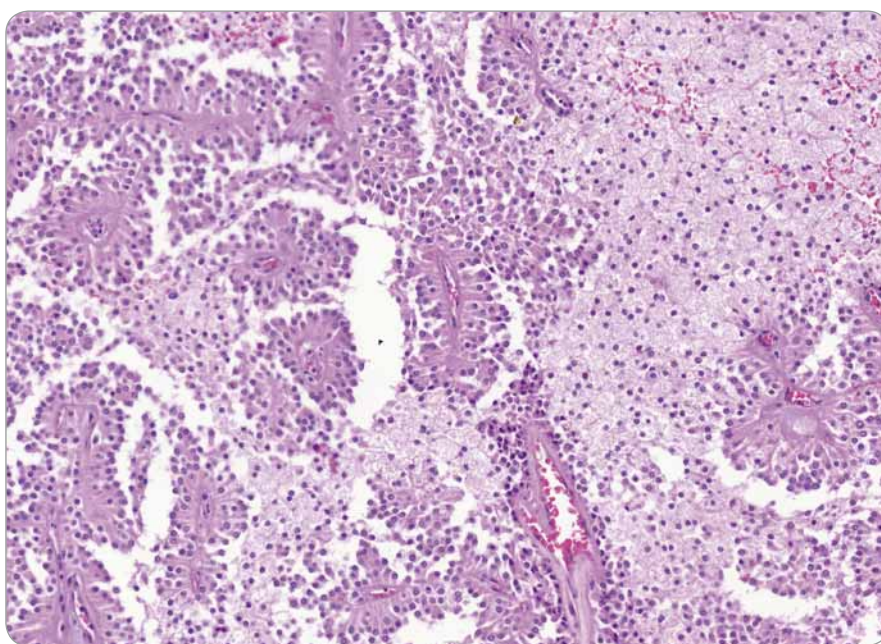
Obr. 1. Ultrasonografický obraz nitrobršíšní expanze.

Nádor byl velmi silně prokrvený, se vztahem k dolní duté a portální žíle, přesto se jej podařilo bez větších problémů *in toto* exstirpovat. Pooperační průběh byl nekomplikovaný, nemocná byla 10. pooperační den propuštěna do domácího ošetřování. Histologicky se jednalo o papilárně uspořádaný PC, který byl tvořen jak solidními, tak z větší části papilárními low-grade epiteliálními buňkami. Difuzně pozitivně reagoval s progesteronovými receptory, další pozitivní reakce byly prokázány s CD10, E-cadherinem, synaptofyzinem, CD56 a ojedinele i s cytokeratinem. Imunohistochemické vyšetření tak definitivně potvrdilo diagnózu solidního pseudopapilárního tumoru pankreatu (obr. 3) s vysokou pravděpodobností příznivého biologického chování. Onkolog proto doporučil jen další dispenzarizaci nemocné. Při opakovaných kontrolách byla pacientka 2, resp. 4 týdny po operaci zcela bez obtíží s klidným nálezem na břiše, na plné perorální stravě. V pooperačním období tedy nic nenaznačovalo, že by se mohly objevit pozdní komplikace.

Avšak 42. den po primární operaci byla nemocná znovu přijata na naši kliniku pro silné bolesti břicha, laboratorní elevaci sérové amylázy ($6,32 \mu\text{kat/l}$) a leukocytózu ($16 \times 10^9/\text{l}$). Při klinickém vyšetření byly zjištěny známky peritoneálního dráždění, následně provedená vícefázová CT břicha vyslovila podezření na extravazaci kontrastní látky z větve vena colica media a volnou tekutinu mezi játry, duodenem a hepatální flexurou tračníku. Pro výše uvedené bylo přistoupeno k neodkladné operační revizi, během níž bylo nalezeno v dutině břišní jen minimální množství mírně zakaleného výpotku a prosáknutí v oblasti hlavy pankreatu. Byla provedena pouze drenáž dutiny břišní a zahájena antibiotická léčba (i přes negativní výsledek mikrobiologického vyšetření stěru břišní dutiny). V pooperačním průběhu došlo k další elevaci zánětlivých parametrů a v sekretu z drénů byla zjištěna vysoká hladina amyláz. V reakci na tento vývoj byla nemocná převedena na totální parenterální nutriční a zahájena léčba sandostatinem (Sandostatin®, Novartis International AG, Basilej, Švýcarsko). Poté se již postupně začal snižovat odvod drény a normalizovaly se laboratorní parametry,



Obr. 2. Obraz nitrobrší expenze při vyšetření MRI (koronární řez).



Obr. 3. Histologický nález – barvení hematoxylin-eozin.

16. den po operační revizi byla nemocná propuštěna bez potíží na plné perorální stravě do domácí péče. Důvod či příčina vzniku pozdní pankreatické píštěle zůstala nejasná. Nadále je pacientka pravidelně sledována v jaterní poradně naší kliniky a při poslední kontrole 1,5 roku od 2. operace byla zcela v pořádku.

Diskuze

Solidní pseudopapilární tumory pankreatu v současné době sdružují velkou skupinu vzácných tumorů dříve známých pod jinými názvy jako např. papilární epiteliální neoplazie, cystické tumory, adenokarcinomy pankreatu dětského věku, solidní a papilární epitelové tumory pankreatu atd. Poprvé byly popsány Frantzem v roce 1959, jako první jejich vlastnosti specifikoval Hamoudi [6]. V literatuře je tak lze najít též pod označením Hamoudiho-Frantzovy nádory. Přestože se vyskytují nejčastěji u žen ve věku 24–36 let, mohou se vyskytovat v kterémkoli období života ve věku 5–85 let, přičemž 20–25 % z nich přichází v dětském věku. U mužů je jejich výskyt velmi vzácný a nacházíme je přibližně o 10 let věku později než u žen. Přítomnost progesteronových receptorů svědčí spíše pro hormonálně dependentní nádory, a naopak jejich nepřítomnost pro variety s potenciálně maligním průběhem [7]. Nicméně jednoznačný hormonální vliv nebyl dosud prokázán. Nádory tohoto typu se dle velkých multicentrických studií nevyskytují predilekčně v určité části slinivky břišní, některé publikované soubory však udávají jejich vyšší výskyt v oblasti kaudy pankreatu [8].

Příznaky solidních papilárních tumorů jsou nespecifické, pohybují se od mírných bolestí v epigastriu až po známky obstrukce trávicího traktu nárůstem velikosti nádoru. Přesto většina těchto nádorů zůstává dlouho zcela asymptomatická, dokud si nemocný rezistenci sám nevyhmatá, což jej přivede k lékaři. I při jejich uložení v oblasti hlavy

pankreatu je ikterus velmi vzácným příznakem a je popsán u méně než 1 % nemocných. Tumory nezpůsobují charakteristické odchylky při paraklinických vyšetřeních, a to vč. nádorových markerů, které zůstávají negativní. Ze zobrazovacích metod je ideální vyšetření MRI (3T) [9]. Vícefázové vyšetření CT, které je dnes na mnoha pracovištích rutinně využíváno pro afekce v oblasti jater či pankreatu, by nemělo být, s ohledem na mladý věk nemocných a vyšší radiační zátěž, preferováno. Tumory většinou i akumulují fluorodeoxyglukózu, proto se v současné době zdá pro jejich diagnostiku ideální hybridní vyšetření pozitronovou emisní tomografií (PET)/MRI.

Metodou volby v léčbě těchto nádorů je jejich chirurgické odstranění. Nejsou prokázány statisticky významné rozdíly mezi extenzivními resekciemi či jen enukleacemi, pokud je dosaženo R0 resekce. Nezdá se tedy, že by extenzivnější výkony vedly k lepší prognóze pacientů, a to dokonce ani u nemocných se solidními pseudopapilárními lézemi, které vykazují známky lymfangioinvasze. Přestože se tyto nádory mohou chovat maligně, vč. zakládání vzdálených metastáz, je přežití nemocných nesrovnatelně delší v porovnání s nemocnými postiženými adenokarcinomem pankreatu. V literatuře se též objevují zmínky o laparoskopických operacích těchto nádorů, zejména pokud jsou uloženy v oblasti kaudy pankreatu [10]. Výsledky jsou stejné jako při otevřených výkonech při nesrovnatelně delším operačním času. Adjuvantní léčba potenciálně maligních forem pomocí chemoterapie či biologické léčby se v literatuře zmiňuje jen ojediněle, a nejsou tak známy dlouhodobé výsledky a možný profit nemocných. Zpravidla se používá přednostně gemcitabin (Gemzar®, Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA), spíše ale v rámci neoadjuvantní léčby u dětí s primárně inoperabilními tumory [11].

Závěr

Solidní pseudopapilární tumory pankreatu jsou vzácné, převážně benigní léze, na které je nutné myslet při diferenciální diagnostice afekcí v podjaterní krajině zejména u mladých žen. Jedinou v současnosti uznávanou léčbou je jejich chirurgické odstranění. Pacienty je po operaci nutné důsledně sledovat vzhledem k poměrně vysoké frekvenci recidivy onemocnění i přes R0 resekci.

Literatura

1. de Castro SM, Singhal D, Aronson DC et al. Management of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas: a comparison with standard pancreatic neoplasms. *World J Surg* 2007; 31(5): 1130–1135. doi: 10.1007/s00268-006-0214-2.
2. Farrell JJ. Prevalence, diagnosis and management of pancreatic cystic neoplasms: current status and future directions. *Gut Liver* 2015; 9(5): 571–589. doi: 10.5009/gnl15063.
3. Papavramidis T, Papavramidis S. Solid pseudopapillary tumors of the pancreas: review of 718 patients reported in English literature. *J Am Coll Surg* 2005; 200(6): 965–972. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2005.02.011.
4. Reddy S, Cameron JL, Scudiere J et al. Surgical management of solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas (Franz or Hamoudi tumors): a large single-institutional series. *J Am Coll Surg* 2009; 208(5): 950–957. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2009.01.044.
5. Lee SE, Jang JY, Hwang DW et al. Clinical features and outcome of solid pseudopapillary neoplasm: differences between adults and children. *Arch Surg* 2008; 143(12): 1218–1221. doi: 10.1001/archsurg.143.12.1218.
6. Hamoudi AB, Misugi K, Grosfeld JL et al. Papillary epithelial neoplasm of pancreas in a child. Report of a case with electron microscopy. *Cancer* 1970; 26(5): 1126–1134.
7. Pettinato G, Di Vizio D, Manivel JC et al. Solid-pseudopapillary tumor of the pancreas: a neoplasm with distinct and highly characteristic cytological features. *Diagn Cytopathol* 2002; 27(6): 325–334. doi: 10.1002/dc.10189.
8. Brázdil J, Hermanová M, Křen L et al. Solidní pseudopapilární tumor pankreatu: soubor pěti případů. *Rozhl Chir* 2004; 83(2): 73–78.
9. Wang Y, Miller FH, Chen ZE et al. Diffusion-weighted MR imaging of solid and cystic lesions of the pancreas. *Radiographics* 2011; 31(3): E47–E64. doi: 10.1148/rgr.313105174.
10. Zhang RC, Yan JF, Xu XW et al. Laparoscopic vs open distal pancreatectomy for solid pseudopapillary tumor of the pancreas. *World J Gastroenterol* 2013; 19(37): 6272–6277. doi: 10.3748/wjg.v19.i37.6272.
11. Kanter J, Wilson DB, Strasberg S. Downsizing to resectability of a large solid and cystic papillary tumor of the pancreas by single-agent chemotherapy. *J Pediatr Surg* 2009; 44(10): e23–e25. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2009.07.026.

Afatinib v léčbě pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic se vzácnou mutací *EGFR* (v exonu 18-T719X) – kazuistika

Afatinib in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer with Rare *EGFR* (in exon 18-T719X) Mutation – a Case Report

Čoupková H., Vyzula R.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Souhrn

Východiska: Mutace *EGFR* v exonu 18-T719X u nemalobuněčného karcinomu plic je vzácná, vyskytuje se v 1–5 % všech mutací *EGFR*. Účinnost léčby inhibitory tyrozinkinázy *EGFR* u nádorů s méně běžnými mutacemi je dosud nejasná a predikce léčebné odpovědi málo prozkoumaná. **Pozorování:** Nekuřačka, 71 let, s diseminovaným adenokarcinomem plic s mutací v exonu 18-T719X byla léčena afatinibem. Za 2 měsíce bylo dosaženo parciální odpovědi, přežití bez progresu bylo 19 měsíců. Pro kožní toxicitu a stomatitidu stupně 2 byla za 3 měsíce snížena dávka afatinibu na 30 mg/den, za dalších 10 měsíců pro protrahovanou leukopenii a neutropenii stupně 2 dále snížena na 20 mg/den. **Závěr:** U pacientky bylo dosaženo parciální odpovědi, která trvala i přes snížení dávky afatinibu o 50 % po dobu 19 měsíců.

Klíčová slova

afatinib – nemalobuněčný karcinom plic – receptor pro epidermoidní růstový faktor – účinnost léčby – nežádoucí účinky léčby

Summary

Introduction: Exon 18-T719X *EGFR* mutation in non-small cell lung cancer is rare, only 1–5% of all *EGFR* mutations. The efficacy of *EGFR* tyrosin kinase inhibitors in tumours with uncommon mutations is still unclear and the prediction of response of such tumours to therapy remains unexplored. **Case:** A 71-year-old woman with no previous smoking history with disseminated lung adenocarcinoma with exon 18-T719X *EGFR* mutation was treated with afatinib. A partial response was achieved in 2 months, progression-free survival was 19 months. The dose of afatinib was reduced to 30 mg/day after 3 months due to skin toxicity and stomatitis grade 2. Next reduction to 20 mg/day was performed after 10 subsequent months due to leucopenia and neutropenia grade 2. **Conclusion:** With this patient, a partial response which lasted 19 months despite 50% reduction of the afatinib dose was achieved.

Key words

afatinib – non-small cell lung cancer – epidermal growth factor-mutation receptor – treatment outcome – drug toxicity

Článek je podpořen společností Boehringer Ingelheim.

This article was supported by Boehringer Ingelheim.

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



MUDr. Helena Čoupková

Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: coupkova@mou.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 9. 2018

Přijato/Accepted: 1. 10. 2018

doi: 10.14735/amko2018380

Úvod

Nemalobuněčný bronchogenní karcinom (non-small cell lung cancer – NSCLC) tvoří přibližně 75–80 % všech plicních nádorů a zahrnuje více podtypů, které se svými vlastnostmi a citlivostí na léčbu podstatně liší. V současné době se rutinně provádí vyšetřování stavu mutace receptoru pro epidermální růstový faktor (epidermal growth factor receptor – EGFR) u všech nově diagnostikovaných adenokarcinomů, NSCLC spíše adenokarcinomu, adenoskvamózního karcinomu a NSCLC NOS (not otherwise specified). Cílem je nalezení genetických mutací, které pomohou zvolit nejvhodnější lék pro konkrétní typ nádoru (tzv. cílená léčba). U kavkazské populace se mutace v genu *EGFR* vyskytuje asi u 10–20 % pacientů s NSCLC, zatímco u nemocných asijského původu je přítomen až ve 30–40 % [1]. Nejčastější mutace *EGFR* (delece v exonu 19 a bodová mutace v exonu 21, L858R) jsou prediktory na odpověď léčbou inhibitory tyrozinkinázy (TKI) [2]. Mutace

v exonu 18-T719X je vzácná, vyskytuje se asi jen v 1–5 % všech mutací *EGFR*. V ČR Fiala et al zjistili mutaci G719X u 0,6 % (n = 3) z 486 pacientů s NSCLC tří pneumoonkologických center z let 2011–2013 [3].

Účinnost léčby TKI *EGFR* u nádorů s méně běžnými mutacemi je dosud nejasná a predikce léčebné odpovědi málo prozkoumána. Wu et al popisují 53,3% parciální odpověď (partial response – PR) u 15 nemocných s mutací G719X léčených erlotinibem nebo gefitinem s přežitím bez progresu (progression-free survival – PFS) 8,1 měsíce a celkovým přežitím (overall survival – OS) 16,4 měsíce [4].

Podle japonských autorů, kteří se zabývali výzkumem senzitivity mutací v exonu 18 *in vitro* (stanovení 90% inhibiční koncentrace, IC_{90} s, 1.–3. generace TKI v transfekovaných Ba/F3 buňkách) v souboru 1 402 pacientů s pozitivními mutacemi *EGFR*, je citlivost nádorů exprimujících mutaci v exonu 18 nejvyšší u TKI 2. generace afatinibu a neratinibu [5].

Afatinib je selektivní ireverzibilní blokátor receptorové rodiny ErbB (*EGFR*–ErbB1, HER2–ErbB2, ErbB3 a ErbB4) [6].

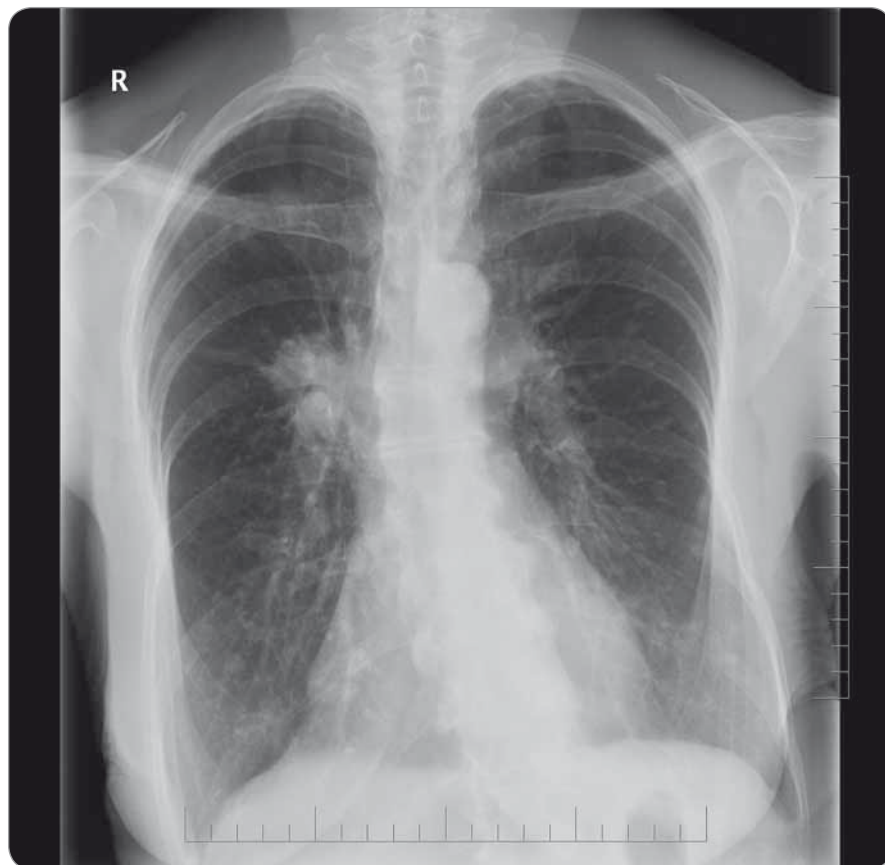
Účinnost afatinibu u NSCLC s pozitivní mutací v exonu 18-T719X byla zkoumána v analýze podskupin vzácných mutací ve studiích LUX-Lung 2, LUX-Lung 3 a LUX-Lung 6, kde byla diagnostikována u 16 nemocných, z toho u 8 pacientů jako jediná zjištěná mutace, u 5 pacientů současně s mutací S768I a u 3 nemocných současně s mutací L861Q. Léčebná odpověď (ORR – overall response rate) byla zaznamenána u 14 pacientů (78 %), PFS bylo 13,8 měsíce a OS bylo 26,9 měsíce [7].

Pozorování

U 71leté ženy nekuřačky byl v květnu 2016 diagnostikován v plicích diseminovaný bronchogenní adenokarcinom pravého horního plicního laloku s pozitivní aktivační mutací na exonu 18-T719X (real-time PCR metoda pomocí diagnostického kitu cobas® *EGFR* Mutation Test v2). Stav pacientky byl velmi dobrý, celkový stav (performance status – PS) 1, s normálními výsledky krevního obrazu a biochemických vyšetření. Na RTG plic ze dne 1. června 2016 byl popsán tumor pravého hilu, oboustranné drobné plicní metastázy (obr. 1). Dne 7. června 2016 byla zahájena cílená léčba afatinibem ve standardní dávce 40 mg/den. Za 14 dní se u pacientky objevil papulózní exantém na obličeji, na ramenou stupně (grade – G) 1, pro průjem G1 bylo nasazen loperamid. Při kontrole v srpnu 2016 byla popsána na RTG plic PR s regresí nádoru o 50 % a vymizením oboustranných plicních metastáz (obr. 2).

V září 2016 se zhoršil kožní exantém G2 s maximem kolem úst, objevilo se paronychium na ruce a noze, vznikla stomatitida a pacientka zhubla 2 kg. Byla snížena dávka afatinibu na 30 mg/den, nasazen doxycyklin, posílena lokální léčba a přidán sipping. Podle kontrolního vyšetření hrudníku pomocí výpočetní tomografie (CT) v prosinci 2016 trvala dosažená PR, výrazně ustoupil exantém a pacientka přibrala 2 kg.

V květnu 2017 se objevila asymptomatická leukopenie G2 a neutropenie G2, trvala paronychia, exantém na obličeji byl G1–2 a kromě kožní

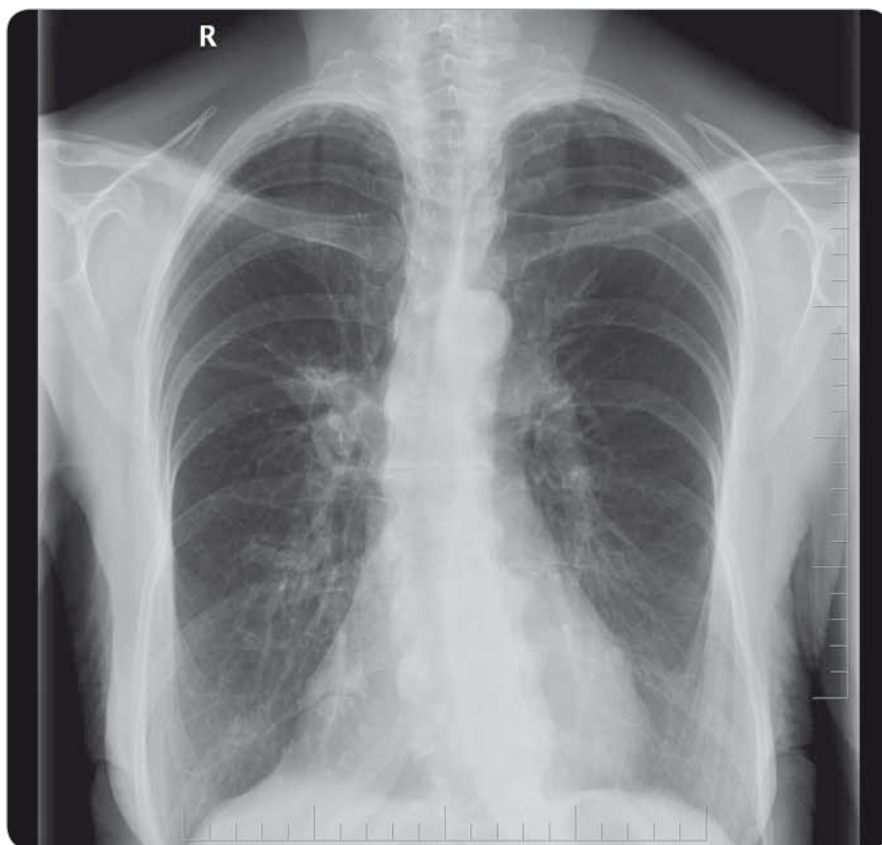


Obr. 1. RTG plic před zahájením léčby.

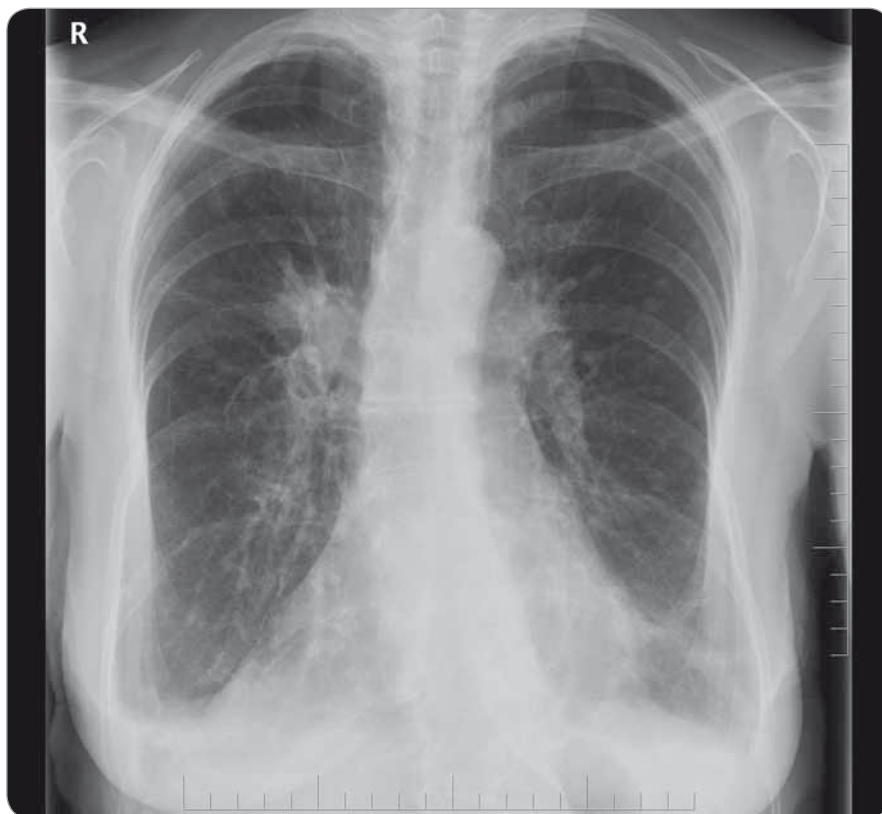
afekce nebyly známky infektu. Od srpna 2017 byla opět snížena dávka afatinibu na 20 mg/den pro trvající leukopenii a neutropenii G2. V říjnu 2017 se leukopenie a neutropenie zmírnila na G1, subjektivně pacientka cítila jen únavu, vyrážka dále ustoupila. Podle kontrolního CT hrudníku v prosinci 2017 došlo k mírné progresi dvou plicních nodulací, nicméně celkový efekt byl hodnocen jako stacionární onemocnění. Vzhledem k opětovné leukopenii a neutropenii G2 bylo dále pokračováno v léčbě dávkou afatinibu 20 mg/den. Podle přeshetření v březnu 2018 došlo na CT plic k mírné progresi některých plicních ložisek, ale ve srovnání se staršími snímky z října 2017 byla celkově patrná progresse o více než 50 %, a proto byla léčba afatinibem ukončena.

Rebiopsie z plicního nádoru nebyla pro pneumotorax vzniklý po první trans-torakální punkci indikována, byla odebrána krev na tekutou biopsii s cílem diagnostiky rezistentní mutace T790M. Vyšetření byla ale opakovaně negativní. Od 5. dubna 2018 byla zahájena 2. linie léčby pemetrexedem v monoterapii. Po 1. sérii se objevila leukopenie G1, následně bez dalšího poklesu. Od května 2018 pacientka pociťovala občasnou závrať a tlak v levém oku. Na CT mozku bylo popsáno solitární ložisko temporálně vlevo, indikováno stereotaktické ozáření ložiska. Podle kontrolního CT vyšetření hrudníku došlo k další progresi, léčba pemetrexedem byla (po 3. aplikaci) ukončena.

Nemocné jsme dále navrhli buď paliativní neagresivní chemoterapii další řady, nebo podpůrnou léčbu. Rodina nemocné, která sama intenzivně pátrala po možnostech další léčby, opakovaně požadovala terapii osimertinibem, kterou ale pro negativní nález mutace T790M nebylo možno doporučit. I přesto rodina generikum osimertinibu zakoupila a v červenci 2018 pacientka léčbu zahájila na vlastní riziko. Podle kontrolního RTG plic v srpnu 2018 (obr. 3) došlo k progresi onemocnění, léčba osimertinibem byla ukončena. V září 2018 nemocná absolvovala stereotaktickou radioterapii ložiska v mozku. Při kontrole po ukončení ozáření byla pacientka ve stabilizovaném stavu bez závratí, PS 1–2,



Obr. 2. RTG plic 2 měsíce po zahájení léčby, parciální odpověď.



Obr. 3. RTG plic před ukončením léčby.

bez váhového úbytku a současně je zvažována léčba 4. linie karboplatinou.

Diskuze

U nemocné došlo k PR za 2 měsíce, odpovídě trvala 19 měsíců, což významně přesáhlo PFS u pacientů léčených afatinibem v rámci studií LUX-Lung 3 a 6 jak ve srovnání s nemocnými s běžnými mutacemi (delece v exonu 19 a bodová mutace v exonu 21 L858R), kde byl PFS 13,6 měsíce a 11 měsíců, tak ve srovnání s pacienty s mutací v exonu 18-T719X, kde byl PFS 13,8 měsíce [7,8].

Během léčby afatinibem bylo nutno u nemocné s nižší hmotností (52 kg) dvakrát redukovat dávku. První redukce dávky proběhla v září 2016 na dávku 30 mg/den pro rozsáhlou kožní toxicitu G2 a stomatitidu. Tyto nežádoucí účinky jsou známy, podle souhrnu údajů o přípravku se vyskytují poměrně často, exantém až u 60 %, stomatitida u 30 % pacientů [5]. Po úpravě dávkování došlo ke zklidnění kožního exantému, stomatitida ustoupila úplně. Od srpna 2017 se objevila asymptomatická leukopenie a neutropenie G2. Hematotoxicita není u afatinibu, stejně jako u jiných TKI, obvyklá; ve studii LUX-Lung 3 se leukopenie a neutropenie vyskytla u 4 nemoc-

ných (1,7 %), u 1 pacienta G4 [6]. Dávka afatinibu byla proto opět snížena, a to na 20 mg/den. Dále pacientka tolerovala léčbu dobře s minimální kožní toxicitou, bez průjmu, s vlnitou křivkou trvajících asymptomatické leukopenie G1–2, bez nutnosti aplikace růstových faktorů leukopoezy a antibiotické léčby. Měsíc po ukončení léčby afatinibem se hodnota leukocytů a neutrofilů upravila k normě.

I přes výše popsaná snížení dávky zůstala léčba účinná až do března 2018, kdy podle CT vyšetření došlo k progresi.

Závěr

U pacientky se vzácnou mutací *EGFR* na exonu 18 (T719X) došlo při léčbě afatinibem k PR s rychlým nástupem účinku (2 měsíce po zahájení léčby), která trvala 19 měsíců i při podávání snížené dávky afatinibu 20 mg/den pro leukopenii a neutropenii G2. Ostatní nežádoucí účinky léčby afatinibem (exantém, paronychia, průjem) byly dobře zvladatelné podpůrnou léčbou. Po ukončení léčby afatinibem navzdory další onkologické léčbě dochází k pomalé progresi onemocnění.

Vzhledem k vzácnému výskytu této mutace je vhodné shromažďovat data o těchto případech v centrálním registru, aby bylo možno vyvodit závěr o je-

jich schopnosti predikovat účinnost k jednotlivým TKI.

Literatura

1. Svoboda M, Fabian P, Slabý O et al. Cílená léčba bronchioloalveolárního plicního adenokarcinomu inhibitory tyrosinkinázové aktivity EGFR: kazuistika klinicky promptní a výrazné odpovědi a přehled literatury. *Klin Onkol* 2010; 23(4): 224–230.
2. Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ et al. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 587–595. doi: 10.1200/JCO.2006.07.3585.
3. Fiala O, Šatánková M, Kultán J et al. Výskyt mutací genu EGFR u pacientů s NSCLC v České republice. *Onkologie* 2014; 8(4): 156–159.
4. Wu JY, Yu CJ, Chang YC et al. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on „uncommon“ epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17(11): 3812–3821. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-3408.
5. Kobayashi Y, Togashi Y, Yatabe Y et al. EGFR exon 18 mutations in lung cancer: molecular predictors of augmented sensitivity to afatinib or neratinib as compared with first- or third-generation TKIs. *Clin Cancer Res* 2015; 21(23): 5305–5313. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1046.
6. Sukl.cz. [online]. Státní ústav pro kontrolu léčiv. Souhrn údajů o přípravku afatinib. Dostupné z: <http://www.sukl.cz>
7. Yang JC, Sequist LV, Geater SL et al. Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol* 2015; 16(7): 830–838. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00026-1.
8. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* 2013; 31(27): 3327–3334. doi: 10.1200/JCO.2012.44.2806.

Aktuality z odborného tisku

Neoadjuvant Chemoradiotherapy Followed by Surgery Versus Surgery Alone for Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus (NEOCRTEC5010): A Phase III Multicenter, Randomized, Open-Label Clinical Trial

Yang H, Liu H, Chen Y et al.

J Clin Oncol 2018; 36(27): 2796–2803. doi: 10.1200/JCO.2018.79.1483.



Efektivita neoadjuvantní chemoradioterapie (NCRT) s následnou chirurgickou léčbou lokálně pokročilého spinocelulárního karcinomu jícnu (esophageal squamous cell carcinoma – ESCC) byla hodnocena ve studii NEOCRTEC5010, v níž bylo srovnáváno přežití (overall survival – OS) a bezpečnost NCRT plus chirurgie s chirurgickým výkonem samotným u pacientů s lokálně pokročilým ESCC. V období od června 2007 do prosince 2014 bylo randomizováno celkem 451 pacientů s potenciálně resektabilním ESCC, kteří měli stadium T1-4N1M0/T4N0M0, nemocní byli rozděleni do ramene s NCRT plus chirurgie (skupina CRT; n = 224) a do ramene se samotnou chirurgickou léčbou (skupina S; n = 227). Ve skupině CRT pacienti dostávali intravenózně vinorelbin 25 mg/m² v den 1 a 8 a cisplatinu 75 mg/m² v den 1 nebo 25 mg/m² ve dnech 1–4 každé 3 týdny po dobu dvou cyklů s celkově souběžnou dávkou ozáření 40,0 Gy podávanou ve 20 frakcích po 5 dnech týdně. V obou skupinách pacienti podstoupili ezofagektomii. Patologická kompletní odpověď byla zaznamenána u 43,2 % pacientů ze skupiny CRT. Ve srovnání se skupinou S měla skupina CRT vyšší míru resekce R0 (98,4 vs. 91,2 %; p = 0,002), lepší medián OS (100,1 měsíce / 66,5 měsíce, HR 0,71; 95% CI 0,53–0,96; p = 0,025) a medián prodloužení OS bez známek onemocnění (100,1 měsíce / 41,7 měsíce, HR 0,58; 95% CI 0,43–0,78; p < 0,001). Leukopenie (48,9 %) a neutropenie (45,7 %) byly nejčastějším stupněm 3 nebo 4 nežádoucích účinků (NÚ) během chemoradioterapie. Výskyt pooperačních komplikací byl mezi skupinami podobný, s výjimkou arytmií (skupina CRT 13 % vs. skupina S 4,0 %, p = 0,001). Léčebná mortalita byla vyšší ve skupině CRT 2,2 vs. 0,4 % ve skupině S (p = 0,212). Výsledky ukazují, že neoadjuvantní chemoradioterapie společně s chirurgickým zákrokem zlepšuje OS v porovnání s pouze chirurgickou léčbou u pacientů s lokálně pokročilým ESCC, s přijatelnými a zvládnutelnými NÚ.

Association Between Inflammatory Biomarker C-Reactive Protein and Radiotherapy-Induced Early Adverse Skin Reactions in a Multiracial/Ethnic Breast Cancer Population

Hu JJ, Urbanic JJ, Case LD et al.

J Clin Oncol 2018; 36(24): 2473–2482. doi: 10.1200/JCO.2017.77.1790.



Tato studie zkoumala význam zánětlivého biomarkeru C-reaktivní protein s vysokou citlivostí (high-sensitivity C-reactive protein – hsCRP) v radioterapii (RT) indukované časné i kožní toxicity u pacientek s karcinomem prsu (breast cancer – BC). V letech 2011–2013 bylo v této analýze zařazeno 1 000 pacientek s BC, které podstoupily RT, u nichž byly hodnoceny plazmatické hladiny hsCRP před a po RT. U 42 a 15 % pacientů byla RT-indukovaná toxicita označena jako stupeň 3 a 4 kožní toxicity. Hladiny hsCRP se významně lišily podle rasy a tělesné hmotnosti. Při multivariační analýze byla kožní toxicita stupně 4 signifikantně spojena s obezitou (OR 2,17; 95% CI 1,41–3,34), hladinami post-RT hsCRP $\geq 4,11$ mg/l (OR 1,61; 95% CI 1,07–2,44) a kombinací obou faktorů (OR 3,65; 95% CI 2,18–6,14). Medián hladiny post-RT hsCRP (OR 1,93; 95% CI 1,03–3,63) a jeho změny (OR 2,80; 95% CI 1,42–5,54) byl signifikantně spojen s toxicitou stupně 4 i u neobézních pacientek. Tato velká prospektivní studie je prvním průkazem významu hsCRP jako zánětlivého biomarkeru při RT-indukované toxicitě kůže pacientek s BC. Neobézní pacientky s významnějšími změnami v hladinách hsCRP při RT mají významně zvýšené riziko kožní toxicity stupně 4.

Use of N-nitrosodimethylamine (NDMA) contaminated valsartan products and risk of cancer: Danish nationwide cohort study

Pottegård A, Kristensen KB, Ernst MT et al.

BMJ 2018; 362: k3851. doi: 10.1136/bmj.k3851.



Hodnocení kancerogenity N-nitrosodimethylaminu (NDMA) jako kontaminantu antihypertenziva valsartanu se v celostátní dánské kohortové studii účastnilo 5 150 pacientů. Tito nemocní ve věku 40 let a starší, dosud bez anamnézy zhoubného nádoru, užívali valsartan k 1. lednu 2012 nebo zahájili jeho užívání od 1. ledna 2012 do 30. června 2017. Cílem analýzy bylo zhodnotit souvislost mezi expozicí NDMA a vznikem zhoubných nádorů s výjimkou nemelanomových malignit kůže. Medián sledování byl 4,6 roku. Celkem 3 625 účast-

níků kohorty bylo 7 344 osobolet neexponováno pro NDMA a 3 450 účastníků mělo expozici NDMA 11 920 osobolet. U 104 neexponovaných pacientů a 198 exponovaných účastníků byl poměr rizika pro všechny zhoubné nádory 1,09 (95% CI 0,85–1,41). U jednotlivých malignit byl pozorován nárůst rizika u kolorektálního karcinomu (HR 1,46; 95% CI 0,79–2,73) a u karcinomu dělohy (1,81; 0,55–5,90). Výsledky nevedly k výraznému zvýšení celkového krátkodobého rizika vzniku malignity u uživatelů valsartanu kontaminovaného NDMA. Nicméně přetrvává nejistota u jednotlivých zhoubných nádorů a je potřebné delší sledování pro posouzení dlouhodobého rizika.

Sirolimus for Secondary Prevention of Skin Cancer in Kidney Transplant Recipients: 5-Year Results

Dantal J, Morelon E, Rostaing L et al.

J Clin Oncol 2018; 36(25): 2612–2620. doi: 10.1200/JCO.2017.76.6691.



Nemocní po transplantaci ledvin, u kterých se ve zvýšené míře vyskytují kožní spinocelulární karcinomy, jsou vystaveni vysokému riziku vzniku dalších mnohočetných kožních tumorů. Zdá se, že sirolimus snižuje výskyt sekundárních malignit kůže, ale žádná studie se zatím nezaměřila na delší sledování, které by přesáhlo 2 roky. Ve studii TUMORAPA, která hodnotila efekt imunosupresivní terapie založené na sirolimu v porovnání s imunosupresí na základě inhibitoru kalcineurinu, bylo prodlouženo sledování zahrnutých pacientů. Nemocní po transplantaci ledvin, kteří dostávali inhibitor kalcineurinu a měli alespoň jeden kožní karcinom ze skvamózních buněk, byli randomizováni k podávání sirolimu jako náhražky inhibitoru kalcineurinu (n = 64) nebo k pokračování dosavadní léčby (n = 56). Přežití bez výskytu kožního skvamózního karcinomu bylo významně delší ve skupině se sirolimem než ve skupině inhibitoru kalcineurinu (p = 0,007). Ve skupině se sirolimem byl počet pacientů s novým nádorovým onemocněním kůže významně nižší ve srovnání se skupinou léčenou inhibitorem kalcineurinu: 22 oproti 59 % u karcinomu ze skvamózních buněk (p < 0,001), 34 oproti 66 % u jiných typů nádorů kůže (p < 0,001) a 20 oproti 37,5 % u bazocelulárních karcinomů (p < 0,05). Funkce transplantátu a přežití štěpu byly podobné v obou skupinách. Ve skupině sirolimu se průměrný počet závažných nežádoucích účinků u jednoho pacienta snížil z 1,16 během prvních 2 let na 0,83 mezi 2. až 5. rokem. U pacientů po transplantaci ledvin s předchozím záchytem spinocelulárních karcinomů kůže byl protinádorový účinek změny inhibitorů kalcineurinu na sirolimus pozorován po dobu 5 let a tolerance sirolimu byla uspokojivá.

Fatal Toxic Effects Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis

Wang DY, Salem JE, Cohen JV et al.

JAMA Oncol 2018. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.3923.



Checkpoint inhibitory (immune checkpoint inhibitor – ICI) jsou aktuálně základem léčby řady zhoubných nádorů. Ačkoli vzácně, mohou se v průběhu této terapie vyskytnout fatální nežádoucí účinky (NÚ). V této analýze autoři retrospektivně vyhledávali ve farmakovigilanční databázi Světové zdravotnické organizace (WHO) (Vigilyze), zahrnující více než 16 000 000 NÚ, a v záznamech ze 7 velkých akademických center. Dále byla provedena metaanalýza publikovaných výsledků léčby PD-1/PD-L1 inhibitory a inhibitory CTLA-4 z akademických lékařských center, globálních farmakovigilančních údajů WHO a všech zveřejněných klinických studií pacientů léčených ICI. Hodnoceny byly anti-CTLA-4 (ipilimumab nebo tremelimumab), anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) nebo anti-PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab) protilátky. V mezinárodním měřítku bylo od roku 2009 do ledna 2018 ve Vigilyze hlášeno 613 úmrtí. Důvod úmrtí se mezi jednotlivými režimy značně lišil: u celkem 193 úmrtí při léčbě anti-CTLA-4 byla většina z důvodu kolitidy (135 případů; 70 %), zatímco úmrtí související s anti-PD-1/PD-L1 byly častěji z důvodu pneumonitidy (333 případů; 35 %), hepatitidy (115 případů; 22 %) a neurotoxických účinků (50 případů; 15 %). Kombinace PD-1/CTLA-4 vedla k úmrtí nejčastěji z důvodu kolitidy (32 případů; 37 %) a myokarditidy (22 případů; 25 %). Závažné toxické účinky se obvykle objevily v počáteční fázi po zahájení léčby kombinovanou terapií, monoterapií anti-PD-1 a ipilimumabem (medián 14,5; 40 a 40 dnů). Myokarditida měla nejvyšší míru úmrtnosti (52 případů (39,7 %) ze 131 hlášených případů), zatímco u endokrinních příhod a kolitidy bylo hlášeno pouze 2–5 % úmrtí. Retrospektivní přezkoumání 3 545 pacientů léčených ICI ze 7 akademických center odhalilo 0,6 % úmrtnosti nejčastěji z důvodu srdeční a neurologické toxicity (43 %). Medián času od nástupu příznaku k úmrtí byl 32 dní. Metaanalýza 112 studií zahrnující 19 217 pacientů prokázala úmrtnost související s toxicitou v 0,36 % (anti-PD-1); 0,38 % (anti-PD-L1); 1,08 % (anti-CTLA-4) a 1,23 % (kombinace PD-1/PD-L1 plus CTLA-4). I když se jedná o malé procento případů, je potřeba na tyto fatální komplikace myslet a včas zahájit jejich terapii.

Články vybrala a komentovala
MUDr. Jana Halámková, Ph.D.

Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Pocta MUDr. Zdeňkovi Mechlovi, CSc.

To, co víme a umíme dnes, platí jen pro určitý čas, než zase objevy vědy změni názor na etiologii choroby a její léčení.

Zdeňěk Mechl

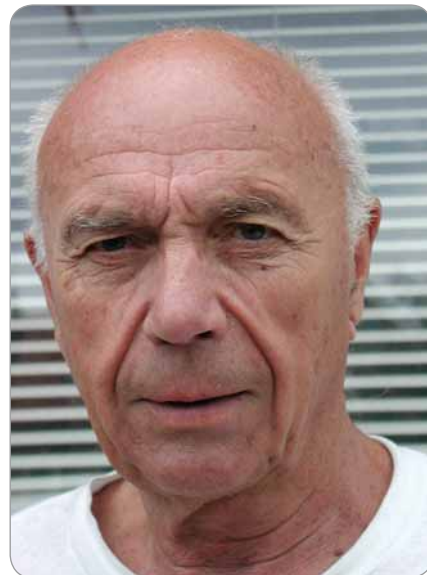
Devadesátiletý jubilant MUDr. Zdeňěk Mechl, CSc., přednášející na univerzitě v Kuvajtu, spoluvytvářel po celý svůj aktivní věk svými iniciativami a četnými aktivitami moderní onkologii. Atribut moderní/progresivní patří neoddelitelně k jeho celoživotní praxi lékaře – výzkumníka, učitele, organizátora, reprezentanta, odborného spisovatele... Jeho uplatňované profesní zásady byly mnohovrstevnaté a náročné: permanentní pohyb léčby spojený s výzkumem, pracovní nadšení a vytrvalost, inteligence, originalita, kreativita, invence, cílevědomost, komunikace s odborníky i s laickou veřejností. Stále studovat, zkoumat, léčit a k tomu všemu učit další, psát do odborných časopisů. Stejně nároky k sobě i k ostatním. U spolupracovníků ho především zajímalo, co umí, co chtějí dělat, čeho chtějí dosáhnout, jak umí samostatně myslet a rozhodovat. Takové profesionály měl Mechl rád kolem sebe a ve svém pracovním týmu.

V historii onkologické medicíny, a nejen té brněnské, je Mechl výraznou individualitou. S výše vyjmenovanými zásadami nastupoval v roce 1953 (po promoci na LF MU v Brně) nejprve na místo internisty v Ostravě. Velkou životní příležitostí byl pro Mechla v roce 1957 Masarykův onkologický ústav v Brně. Bylo to v čase velkých změn ve výzkumu i v léčbě onkologických onemocnění, ale také v organizaci a řízení ústavu. Při ústavu tehdy pracovala Morávkova výzkumná laboratoř, v době Mechlova nástupu vedená MUDr. Z. Bradou a po něm prof. RNDr. J. Kovaříkem, DrSc. Mechl se stal na pracovišti základního výzkumu častým návštěvníkem, jeho výsledky ověřoval v klinické praxi. Kovařík posléze zhodnotil Mechla jako předního pracovníka po stránce medicínské, vědecké i manažerské. Nebylo mnoho těch, u nichž se propojil medicínský zájem

o pacienta s humánně etickým přístupem, se zájmem o vědecko-výzkumnou činnost a se schopností uplatňovat nové poznatky v klinické praxi. To všechno Mechl výrazně zhodnotil od počátku, zvláště pak od 70. let, kdy se onkologie specializovala (v ústavu vzniklo chemoterapeutické oddělení) a šla k samostatnému klinickému oboru (1974). Obojí bylo pro Mechlova práci podnětné, nově zřízené oddělení vedl jako primář a usilovně hledal a zaváděl nové léčebné postupy. Zaujala ho tehdy nová myšlenka – využít v léčbě maligního melanomu, jemuž se věnoval od r. 1963, nespecifickou imunoterapii. Na pracovišti experimentoval s imunomodulační látkou BCC. Výsledky nebyly sice jednoznačně pozitivní, ale tehdy bylo cenné poznání, že imunoterapie je nosná.

Od roku 1963 pracovala v ústavu i Mechlova zásluhou komise pro melanomy (první u nás) a tato exkluzivita mu vynesla členství ve skupině pro léčbu maligního melanomu při WHO (1968), vedené milánským profesorem U. Veronesim, a brněnskému ústavu nebývalý rozjezd – četné kontakty se špičkovými zahraničními onkology, kterým Mechl dokázal nabídnout řadu možností ke spolupráci. Mj. zorganizoval britsko-československé sympozium (1979), kterého se účastnilo na 20 renomovaných britských onkologů všech heterogenních problematik, do Brna přivedl členy programu WHO Melanoma Programme dokonce dvakrát (1977, 2001), organizoval stáže u zahraničních odborníků pro mladé kolegy.

V době existence Výzkumného ústavu klinické a experimentální onkologie, ve slavném desetiletí vysoce specializovaného postavení ústavu v české onkologii (1976–1986, řídil ho prof. MUDr. Jaroslav Švejda, DrSc.), se mj. i Mechlova zásluhou stal ústav metodickým onkologickým centrem, k čemuž sám přispěl četnými aktivitami přesahujícími jeho pracovní povinnosti – vydáváním metodických listů Chemoterapia Oncologica pro léčbu jednotlivých diagnóz, organizováním přednášek a stáží pro terénní



onkology, protože byl přesvědčen, že onkologická péče se zlepší, když budou terénní lékaři dobře informováni a soustavně vzděláváni. Spolupráce s lékaři první linie přivedla Mechla k myšlence vydávat odborný časopis se srozumitelnými informacemi pro kliniku i praktické lékaře – s týmem spolupracovníků začal vydávat Klinickou onkologii (1986), do níž také často psal. Touha sofistikovaně léčit a nezaostávat za světem přivedla činnorodého Mechla k pořádání Brněnských onkologických dnů, jejich nultý ročník se konal v roce 1977 na Žlutém kopci.

Mechlovo jméno bylo mezi světovými onkology známo, zvláště pak poté, kdy se stal vedle Ing. F. Kisse jedním z hlavních hrdinů v příběhu brněnské cisplatin – při vývoji, výrobě a klinickém ověřování českého cytostatika Platidiamu (vyráběla ho Lachema Brno), registrovaného v Československu v roce 1981, pouhé tři roky po USA. Cesta byla komplikovaně složitá, ale úspěch byl velký, doslova světový. Následovala členství v zahraničních vědeckých společnostech – ve WHO, ESHO, SEEEOG, EACR, EUSOMA, v Akademii věd v New Yorku, v onkologické společnosti v Kuvajtu (v letech 1992–1998 tam Mechl vybudoval na Cancer Control Center moderní onkologické pracoviště, kde se dokonce léčili i kuvajtské bohaté). To vše zna-

menalo pro Mechla i pro jeho domovský ústav uznání i poctu. Návštěvy onkologických společností a pracovišť ve více než 30 městech zemí tzv. východního i západního bloku byly nejen výměnou zkušeností, poměřováním úrovně domácí onkologie, ale také sympatickou prezentací české onkologie a brněnského ústavu za hranicemi země.

Snad k posledním aktivitám vitálního lékaře, výzkumníka a organizátora MUDr. Zdeňka Mechla patří jeho angažmá v organizaci brněnské onkologie v programu virtuálního akademického Univerzitního onkologického

centra (1999) cíleného na zkvalitnění komplexní onkologické péče o nemocné se zhoubnými nádory v Brně, ale i na dalších onkologických pracovištích, která se k UOC přidají. Mechlova spolupráce při realizaci programu, jehož duchovním otcem byl prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc., demonstrovala Mechlovy průniky do akademického světa.

Navzdory vysokému věku neztrácí MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., kontakt se svými kolegy ani s onkologií. Jeho odkaz je živý – stále vychází Klinická onkologie, každoročně se konají Brněnské onkologické dny, v odborných knihovnách

jsou dostupné časopisy s Mechlovými články (je jich více než 70 spoluautorských, více než 110 napsal sám), včetně tří monografií (ve spolupráci s I. Kozou vydal Příručku praktické chemoterapie, na univerzitě v Kuvajtu vyšly v rámci ESO Chemotherapy of malignant diseases a Chemotherapy for advanced cancer).

Mechl je příkladem i vzorem, žije dál ve svých žácích. Za jeho celoživotní práci v onkologii mu patří obdiv, úcta a poděkování. Přejeme zdraví a stálou radost ze života.

doc. PhDr. Věra Linhartová, CSc.

Masarykův onkologický ústav v Brně
Vás srdečně zve na

SLAVNOSTNÍ CELOÚSTAVNÍ SEMINÁŘ

pořádaný při příležitosti

90. narozenin MUDr. Zdeňka Mechla, CSc.,
nestora české onkologie

Seminář se uskuteční dne **24. 10. 2018 ve 14 hod.** v přednáškovém sále ve 4. patře Švejdova pavilonu Masarykova onkologického ústavu, Žlutý kopec 7.

Program:

Úvodní slovo

prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc., ředitel MOÚ

a

prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., přednosta KKOP MOÚ

Nezapomenutelné okamžiky se Zdeňkem Mechlem

MUDr. Božena Augustinová, CSc., MOÚ

MUDr. Dagmar Brančíková, FN Brno

A jak jsem to viděl já ...

MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., emeritní člen VR MOÚ

Slovo závěrem

doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D., náměstek ředitele MOÚ pro vědu, výzkum a výuku

Jubilant doc. MUDr. Bohuslav Konopásek, CSc.

Doc. MUDr. Bohuslav Konopásek, CSc., se narodil 26. 10. 1943 a letos se dožívá životního jubilea. Dožít se tohoto věku je dar a kdo jiný než onkolog by neznal cenu tohoto daru. Bohužel jen někteří se dožívají a jen někteří si zaslouží, aby se o nich psalo.

Proč píší o doc. Konopáskovi? Protože jsem přesvědčena, že si zaslouží, aby se i ostatní zamysleli nad jeho přínosem české onkologii. Kromě toho jsou zde i osobní důvody. Narodili jsme se ve stejném roce, pracujeme ve stejném oboru, pracovali jsme 25 let vedle sebe na stejném pracovišti a dali si vzájemný slib, že o sobě napíšeme. Učinili jsme tak již před 5 lety, a než jsme se nadáli, je zde další jubileum, ve které jsme ani nedoufali.

Na oslavě sedmdesátin doc. Konopáška zazněla z úst přednosta onkologické kliniky jeho výstižná charakteristika: „Doc. Konopásek je příkladný týmový hráč. Potřebuje však určitý oddechový čas, ale pevně věříme, že se budeme moci na něho spoléhat i v budoucnu.“ A tak se i stalo.

Jelikož jsem o doc. Konopáskovi a jeho odborném zrání a všech důležitých odborných počinech psala před 5 lety, nebudu se nyní opakovat a napíši to, co v minulém článku nezaznělo nebo zaznělo nedostatečně.

Na klinice pracoval a pracuje dále (na zkrácený úvazek) a svůj čas plně věnoval a věnuje nemocným, a to jak na ambulanci, tak na lůžkovém oddělení. Založil novou ambulanci – ambulanci druhého názoru (second opinion). Stal se stálým členem imunologické ambulance.

Prosazoval neúnavně a umanutě své rozhodnutí věnovat se v ambulanci pacientovi minimálně půl hodiny. Toto rozhodnutí nebylo v žádném případě výrazem jeho pomalosti, ale letité zkušenosti, která praví, že pacient potřebuje být se svým lékařem po individuálně dostatečný čas nezbytný k navázání přímého kontaktu a získání a vybudování pacientovy důvěry k ošetřujícímu lékaři. Právě nedostatek času věnovaný lékařem pociťují nemocní velmi bolestně. Dnes je jubilant velmi zkušeným a re-

spektovaným odborníkem v onkologii klinické i radiační.

Jeho začátky však nebyly jednoduché. Vystudoval Fakultu všeobecného lékařství Univerzity Karlovy (FVL UK), promoval v roce 1968 a nastoupil do patofyziologického ústavu FVL UK, kde také začala jeho pedagogická práce. Nemožnost dalšího vzdělávání v zahraničí (po kterém toužil) a prodělaný vážný úraz jej vedly k rozhodnutí věnovat se klinické medicíně.

V roce 1972 odešel z teoretického ústavu a nastoupil jako sekundární lékař na radioterapeutickou část tehdejší radiologické kliniky. Tato onkologicky zaměřená sekce se brzy po jeho příchodu transformovala v onkologickou kliniku. V té době byl již takřka 4 roky po promoci, ale v klinické medicíně byl začátečník.

Tento rozdíl pociťoval tehdy jako handicap, a proto pracoval velice usilovně, aniž hleděl na čas, a to jak prakticky u lůžka, tak v ambulanci, ale zejména v radioterapii. Stejně usilovně i studoval veškerou dostupnou literaturu, takže svou nevýhodu velmi rychle překonal a stal se brzy jednou z opor kliniky.

Od roku 1974 se začal kromě bohaté klinické práce věnovat na nově konstituované onkologické katedře I. lékařské fakulty postgraduální výuce a posléze i na fakultě výuce pregraduální. Absolvoval postupně atestace z radioterapie a z klinické onkologie a konečně mu bylo dovoleno (v roce 1987) obhájit kandidátskou práci týkající se včasné diagnózy kostních metastáz pomocí izotopové metody, kterou spoluzavedl a posléze dal k dispozici. V té době šlo o významný počín.

V roce 1990 habilitoval a získal titul docenta. V roce 1991 absolvoval roční pracovní stáž v USA (University of Alabama). Své zkušenosti praktické i jazykové pak plně využil ve své práci klinické i pedagogické.

Během svého profesního života se více věnoval nemocným s karcinomem prsu a pacientkám s gynekologickými malignitami. V těchto oborech byl i publikačně



činný. Publikoval více než 200 vědeckých prací. Spolupodílel se na čtyřech monografiích a dvou skriptech, některé práce byly oficiálně oceněny. Mnoho času věnoval pregraduální výuce mediků a postgraduální výuce onkologů, léta byl koordinátorem výuky pro všechna onkologická pracoviště sdružená kolem Onkologické kliniky 1. LF UK. V posledních letech pronesl na různých odborných fórech filozoficky zaměřené přednášky, ve kterých se zabýval vztahem nemocných a lékařů k léčitelskému, vztahům onkologa k nemocným a roli délky času věnovaného pacientovi, důležitosti výuky klinického vyšetřování u studentů a konečně nebezpečí syndromu vyhoření. Tyto přednášky měly vždy velkou odezvu a byly velmi ceněny. Nezapomínal ani na popularizaci vědy v oblasti onkologie. Po celá léta je znám jako neúnavný diskutér a glosátor přednášek svých kolegů. Pokud je náhodou doc. Konopásek na některém sympoziu nepřítomen, diskuze je vždy chudší a den nudnější.

Nevyhýbá se ani novinkám v onkologii, a to zejména postavení biologické (cílené) léčby v onkologii a možnosti využití poznatků imunologie v onkologii. O imunologii a onkologii byla vydána monografie, kde napsal významnou kapitolu. Stále publikuje, sice ne již jako hlavní autor, zato však jako spoluautor článků, a to i ve velmi oceňovaných časopisech (2x časopis Lancet).

Doc. Konopásek je nejen zkušený a vzdělaný odborník, ale je i vtipný

a příjemný společník. V onkologické obci je velmi dobře známo, že velmi rád tančí, a to zcela neúnavně. Mnoho kolegyň zažilo jeho „roztáčení faldů“. Z jeho zálib je známo i to, že rád a dobře lyžuje.

Jeho koníčkem největším je však psaní, a sice psaní pohádek pro děti.

Souvisí to s jeho po většinu života harmonickým rodinným zázemím a jeho vřelým vztahem k dětem. Sám je láskyplným otcem dvou dnes již dospělých dcer a výborným dědečkem čtyř vnuků. Je známá řada úsměvných historek, které doprovázely výchovný proces uskutečňovaný otcem a po letech dědečkem. Jeho vnoučata jsou na dědečka hrdá, ale hierarchie v práci lékaře je dětmi někdy chápána poněkud zkresleně. O tom hovoří jedna z příhod. Byl se svým vnukem, tehdy asi 6letým, v dětském divadle jako

zdravotní dozor. Vnouček Matěj byl na svého dědečka a jeho důležité postavení v navštíveném divadle patřičně pyšný, a tak se ho velice hlasitě zeptal: „Kde máš zaparkovanou sanitku?“ „Žádnou nemám,“ odvětil tiše zklamaný prarodič. „Ale když tady někdo chytne rakovinu, tak to ho vyléčíš?“ byl další velmi hlasitě pronesený dotaz. Doc. Konopásek již nebyl schopen sdělovat pravdu. „Samozřejmě,“ zněla suchá a tichá odpověď. Vnouček byl spokojen, hrdě se rozhlížel kolem, neboť dědeček nezklamal. Z podobných příhod jubilant čerpá materiál pro dětské knížky. Je jich již hezká řádka. Mám je všechny s věnováním autora a ráda z nich občas čtu dětem svých přátel. Poslední knížka se nazývá „Toč se, Dorka, dokola“ a ilustracemi ji, stejně jako ostatní knížky, doplnila docentova mladší dcera.

Náš vzájemný vztah byl dlouho ambivalentní. Byli jsme stejně staří (či stejně mladí), oba usilovní, sebevědomí a oba jsme chtěli něčeho dosáhnout. Po letech se náš vztah kultivoval a stal se příjemně přátelským a plným vzájemného respektu.

Život doc. Konopásky je naplněn láskou k onkologii a vnitřní potřebou poskytovat nemocným to nejlepší. Stejně se rozdává i v pedagogické oblasti a předává studentům znalosti a dovednosti prochnuté letitými zkušenostmi a nadšením pro vše nové.

Bobe, přeji Ti hodně zdraví, hodně radosti z vnoučat a nám všem přeji, abychom se ještě dlouho mohli těšit z Tvé přítomnosti a z Tvých vtipných a poetických poznámek.

*Praha, říjen 2018
prof. MUDr. Jitka Abrahámová, DrSc.*

TAS-102 (trifluridin/tipiracil) zlepšuje celkové přežití u pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku refrakterním na standardní léčbu

Bencsiková B.

Klinika komplexní onkologické péče, RECAMO, Masarykův onkologický ústav, Brno

Podle výsledků multicentrické, randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované klinické studie fáze III TAGS (TAS-102 Gastric Study) přípravek TAS-102 (trifluridin/tipiracil – FTD/TPI; Lonsurf®) prodlužuje celkové přežití (overall survival – OS) u předléčených pacientů s metastazujícím karcinomem žaludku (metastatic gastric cancer – mGC).

Léčebné možnosti pro tuto skupinu pacientů jsou omezené, proto jsou významné pozitivní výsledky studie TAGS, které byly prezentovány na letošním kongresu World Congress on Gastrointestinal Cancer 2018 v Barceloně [1].

Zhoubný nádor žaludku je pátým nejčastějším zhoubným nádorem celosvětově [2]. Převážná většina pacientů má již pokročilé nebo metastatické onemocnění v době stanovení diagnózy a jejich prognóza je špatná, s 5letým OS 4 % [3].

FTD/TPI známý jako TAS-102 je nový perorální thymidinový analog (FTD) a inhibitor thymidinfosforylázy (TPI) v poměru 1 : 0,5. FTD je aktivní protinádorová komponenta, která je inkorporována do nádorové DNA. TPI inhibuje thymidinfosforylázu, enzym degradující FTD, udržuje přiměřenou koncentraci FTD v plazmě a tím potencuje protinádorový účinek FTD [4].

Účinek FTD/TPI byl posuzován v četných klinických studiích. Mezinárodní multicentrická, randomizovaná klinická studie fáze III RECOUSE srovnávala účinek TAS-102 s placebem v léčbě metastazujícího kolorektálního karcinomu (metastatic colorectal cancer – mCRC) refrakterního na předcházející chemoterapii. Studie RECOUSE prokázala vý-

znamné zlepšení OS a doby do progresu (progression-free survival – PFS) u pacientů léčených TAS-102. Medián OS byl 7,1 měsíce u pacientů léčených TAS-102 ve srovnání s 5,3 měsíce u pacientů léčených placebem, poměr rizik (hazard ratio – HR) 0,68 [5].

Výsledky japonské studie fáze II EPOC1201 hodnotící TAS-102 u 29 předléčených pacientů s pokročilým karcinomem žaludku byly publikovány v European Journal of Cancer [6]. Pacienti absolvovali 1 nebo 2 předcházející linie chemoterapie na bázi fluoropyrimidinu, platiny, taxanu nebo irinotekanu. Dávka TAS-102 byla 35 mg/m² per os (p.o.) 2× denně. Primárním cílem klinické studie byla kontrola onemocnění (disease control rate – DCR) po 8 týdnech léčby. Medián OS pacientů léčených TAS-102 byl 8,7 vs. 2,9 měsíce a DCR byl 65,5 % (95% CI 45,7–82,1).

Do studie fáze III TAGS bylo zařazeno celkem 507 pacientů s mGC a karcinomem gastroezofageální junkce refrakterních na standardní léčbu ≥ 2 režimů s fluoropyrimidinem, platinovým derivátem, taxanem, irinotekanem, HER2 inhibitorem v případě HER2 pozitivního nádoru. Pacienti měli výkonnostní stav (Eastern Cooperative Oncology Group performance status – ECOG PS) 0 nebo 1. Primárním cílem bylo OS a druhotné cíle zahrnovaly PFS, bezpečnost, dále celkový počet odpovědí na léčbu (overall response rate – ORR), DCR, kvalitu života, čas do zhoršení ECOG PS ≥ 2. Stratifikace pacientů byla na základě ECOG PS (0 vs. 1), regionu (Japonsko vs. zbytek světa), předléčenosti ramucirumabem.

Tato aktualita byla podpořena společností Servier.



MUDr. Beatrix Bencsiková, Ph.D.
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: bencsikova@mou.cz

Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 do ramene s TAS-102 (n = 337) nebo do ramene s placebem (n = 170).

Dávkování TAS-102 bylo 35 mg/m² p.o. 2× denně 1.–5. den a 8.–12. den z 28denního cyklu.

Průměrný věk pacientů léčených TAS-102 byl 64 let (24–89), japonských pacientů bylo celkem 14 %. Převažoval výkonnostní stav ECOG PS 1 (64 %). Primární lokalizace nádoru byla u 71 % pacientů léčených TAS-102 v oblasti žaludku a u 29 % pacientů v oblasti gastroezofageální junkce. Předcházející gastrektomii podstoupilo 44 % pacientů. Počet absolvovaných režimů u pacientů léčených TAS-102 byl následující – 2 linie absolvovalo 37 % pacientů, 3 linie 40 % pacientů a ≥ 4 režimy 23 % pacientů. Podanou léčbu zahrnoval ve skupině pacientů léčených TAS-102 fluoropyrimidin (> 99 % pacientů), platina (100 % pacientů), irinotekan (54 % pacientů), taxan (92 % pacientů), ramucirumab (34 % pacientů), antiHER2 léčba (18 % pacientů), imunoterapie anti-PD-1/PD-L1 (7 % pacientů).

Medián OS u pacientů léčených TAS-102 dosáhl 5,7 vs. 3,6 měsíce u pacientů léčených placebem (HR 0,69; 95% CI 0,56–0,85; $p = 0,0003$).

Medián PFS dosáhl u TAS-102 2,0 vs. 1,8 měsíce u placeba (HR 0,57; 95% CI 0,47–0,70; $p < 0,0001$).

Toxicita léčby s TAS-102 byla očekávaná a dobře zvládnutelná podpůrnou léčbou. Stupeň ≥ 3 nežádoucích účinků (NÚ) se vyskytl u 79 % pacientů léčených TAS-102 a u 58 % pacientů léčených placebem. Nejčastější nehematologické NÚ všech stupňů u pacientů léčených TAS-102 byly nevolnost (37 %), nechutenství (34 %), únava (25 %) a průjem (23 %). Stupeň ≥ 3 hematologických NÚ se vyskytoval ve skupině pacientů léčených TAS-102: neutropenie 38 %, anémie 19 %, lymfocytopenie 19 %, trom-

bocytopenie 6 %. Febrilní neutropenie byla hlášena u 6 pacientů (2 %) léčených TAS-102.

Závěr

TAS-102 výrazně zlepšil OS a PFS u nemocných s mGC, kteří progredovali v průběhu minimálně 2 předcházejících linií systémové léčby. Léčba s TAS-102 snížila riziko úmrtí o 31 % (HR 0,69; 95% CI 0,56–0,85; $p = 0,0003$). Medián OS se zlepšil o 2,1 měsíce (5,7 vs. 3,6 měsíce).

NÚ byly ve shodě se známým profilem NÚ, které jsou popsány u pacientů s mCRC.

TAS-102 představuje účinnou léčebnou alternativu se zvládnutelným bezpečnostním profilem u těžce předléčených pacientů s mGC.

Literatura

1. Tabernero J, Shitara K, Dvorkin M et al. Overall survival results from a phase III trial of trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with metastatic gastric cancer refractory to standard therapies (TAGS). *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 5): mdy208.001. doi: 10.1093/annonc/mdy208.001.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136(5): E359–E386. doi: 10.1002/ijc.29210.
3. Charalampakis N, Economopoulou P, Kotsantis I et al. Medical management of gastric cancer: a 2017 update. *Cancer Med* 2018; 7(1): 123–133. doi: 10.1002/cam4.1274.
4. Emura T, Nakagawa F, Fujioka A et al. An optimal dosing schedule for a novel combination antimetabolite, TAS-102, based on its intracellular metabolism and its incorporation into DNA. *Int J Mol Med* 2004; 13(2): 249–255.
5. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372(20): 1909–1919. doi: 10.1056/NEJMoa1414325.
6. Bando H, Doi T, Muro K et al. A multicenter phase II of TAS-102 monotherapy in patients with pre-treated advanced gastric cancer (EPOC1201). *Eur J Cancer* 2016; 62: 46–53. doi: 10.1016/j.ejca.2016.04.009.

II. národní kongres gastrointestinální onkologie s mezinárodní účastí
II. National Congress of Gastrointestinal Oncology with international participation
2.–3. listopadu 2018 / November 2–3, 2018
Vienna House Diplomat Praha / Prague
www.gioncology2018.org

Pořadatel:

Společnost pro gastrointestinální onkologii ČLS JEP

Ve spolupráci s:

Česká chirurgická společnost ČLS JEP, Česká hepatologická společnost ČLS JEP, Česká gastroenterologická společnost ČLS JEP, Česká radiologická společnost ČLS JEP, Česká patologická společnost ČLS JEP, Česká onkologická společnost ČLS JEP, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Sekretariát kongresu a SGO:

GUARANT International / SGO / NKGIO 2018

Na Pankráci 17, 140 21 Praha 4, tel.: +420 284 001 444, fax.: +420 284 001 448
 Web: www.guarant.cz, e-mail: gioncology2018@guarant.cz



KLINICKÁ ONKOLOGIE

Časopis České onkologické společnosti a Slovenskej onkologickej spoločnosti
The Journal of the Czech and Slovak Oncological Societies

REDAKČNÍ RADA

Výkonná redakční rada (Brno)

vedoucí redaktor

doc. MUDr. Vuk Fait, CSc.

MUDr. Petr Čoupek
doc. MUDr. Lenka Foretová, Ph.D.
prof. MUDr. Martin Klabusay, Ph.D.

výkonný redaktor

doc. MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

MUDr. Ivo Kocák, Ph.D.
MUDr. Rudolf Nenutil, CSc.
MUDr. Jiří Novák

prof. RNDr. Ondřej Slabý, Ph.D.
doc. RNDr. Sabina Ševčíková, Ph.D.
prof. MUDr. Jan Žaloudík, CSc.

Širší redakční rada

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., Brno
doc. MUDr. Igor Andrašina, CSc., Košice
doc. MUDr. Soňa Balogová, Ph.D., Bratislava
MUDr. Otakar Bednařík, Brno
doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D., Praha
prof. MUDr. David Cibula, CSc., Praha
MUDr. Karel Cwietka, Ph.D., Olomouc
doc. MUDr. Luboš Drgoňa, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Ladislav Dušek, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Tomáš Eckschlager, CSc., Praha
doc. MUDr. David Feltl, Ph.D., Ostrava
doc. MUDr. Marián Hajdúch, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Roman Hájek, CSc., Ostrava
MUDr. Jana Halámková, Ph.D., Brno

prof. MUDr. Pavel Klener, DrSc., Praha
doc. MUDr. Alexandra Kolenová, Ph.D., Bratislava
Andrea Lancia, MD, Paris
assoc. prof. Jeong Eon Lee, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Jiří Mayer, CSc., Brno
prof. MUDr. Michal Mego, DrSc., Bratislava
prof. MUDr. Bohuslav Melichar, Ph.D., Olomouc
prof. MUDr. Beata Mladosičová, CSc., Bratislava
doc. MUDr. Jan Novotný, Ph.D., Praha
prof. MUDr. Dalibor Ondruš, DrSc., Bratislava
doc. RNDr. Martina Ondrušová, Ph.D., MPH, Bratislava
prof. Yeon Hee Park, M.D., Ph.D., Seoul
prof. MUDr. Luboš Petruželka, CSc., Praha
prof. RNDr. Šárka Pospíšilová, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Luděk Pour, Ph.D., Brno

doc. MUDr. Igor Puzanov, Nashville
prof. MUDr. Lukáš Rob, CSc., Praha
prof. MUDr. Miroslav Ryska, CSc., Praha
prof. MUDr. Aleš Ryška, Ph.D., Hradec Králové
prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Brno
prof. MUDr. Martin Smrčka, Ph.D., Brno
MUDr. Tomáš Svoboda, Ph.D., Plzeň
MUDr. Tomáš Šálek, Bratislava
prof. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D., Brno
doc. MUDr. Dalibor Valík, Ph.D., Brno
prof. MUDr. Anna Vašků, CSc., Brno
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr. h. c., Brno
prof. MUDr. Rostislav Vyzula, CSc., Brno
doc. MUDr. Mária Wagnerová, CSc., Košice

Čestní členové redakční rady

prof. MUDr. Josef Bilder, CSc., Brno
prof. Sándor Eckhardt, Budapest
prof. MUDr. Ludovít Jurga, DrSc., Trnava
doc. MUDr. Juraj Kaušitz, CSc., Bratislava

prof. MUDr. Jan Klusterský, Brusel
prof. MUDr. Josef Koutecký, DrSc., Praha
prof. RNDr. Jan Kovář, DrSc., Brno
prof. MUDr. Ivan Koza, DrSc., Bratislava

doc. MUDr. Jozef Mardiak, CSc., Bratislava
MUDr. Zdeněk Mechl, CSc., Brno
MUDr. Jaroslav Němec, CSc., Brno
MUDr. Viliam Ujházy, DrSc., Bratislava

© Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně, Praha 2018

KLINICKÁ ONKOLOGIE

Vydává Česká lékařská společnost J. E. Purkyně.

Registrační značka MK ČR 5158. ISSN 0862-495X. ISSN pro on-line přístup 1802-5307.

On-line verze je přístupná na adrese www.linkos.cz nebo www.klinickaonkologie.cz.

Časopis Klinická onkologie je uveden na Seznamu recenzovaných neimpaktovaných periodik vydávaných v ČR, schváleném Radou pro výzkum a vývoj vlády ČR.

Nakladatel: Ambit Media, a. s., Klicperova 604/8, 150 00 Praha 5-Smíchov, tel./fax: +420 222 352 573/572.

Odpovědná redaktorka: Mgr. Barbora Ševčíková, e-mail: barbora.sevcikova@ambitmedia.cz.

Adresa redakce: Ambit Media, a. s., Media Hall, Bidláky 20, 639 00 Brno.

Grafická úprava: Karel Zlevor. Jazyková korektura: Mgr. Ivana Dachary.

Vychází 6krát ročně. Předplatné na rok 2018 činí 540 Kč (22 eur).

Informace o předplatném a objednávky předplatitelů: www.centram.cz

Informace o podmínkách inzercí poskytuje a objednávky přijímá: Pavel Doležal, e-mail: pavel.dolezal@ambitmedia.cz, tel.: +420 602 632 349.

Rukopisy vkládejte do redakčního systému: <http://redakce.ambitmedia.cz/ko>; případné dotazy směřujte na e-mail klinickaonkologie@mou.cz
Redakce časopisu Klinická onkologie, Masarykův onkologický ústav, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno, e-mail: klinickaonkologie@mou.cz.

Pokyny pro autory naleznete na www.linkos.cz v sekci časopisu nebo na www.klinickaonkologie.cz.

Toto číslo vychází 15. 10. 2018.

Léčba předléčených pacientů s mCRC

Více času na zážitky

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil



Změňte budoucnost vašich pacientů s mCRC

LONSURF® (trifluridin/tipiracil) je indikován pro léčbu dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem (mCRC), kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek.

LONSURF® je vyvíjen společností Servier a Taiho, a na základě licence obchodován v příslušných teritoriích.



TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.



Zkrácená informace o přípravku Lonsurf®: ▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

SLOŽENÍ*: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 15 mg a tipiracilum 6,14 mg (jako tipiracili hydrochloridum). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: jedna potahovaná tableta obsahuje trifluridinum 20 mg a tipiracilum 8,19 mg (jako tipiracili hydrochloridum). **INDIKACE*:** Léčba dospělých pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem, kteří byli v minulosti léčeni nebo nejsou vhodnými kandidáty pro dostupné terapie zahrnující chemoterapie založené na fluoropyrimidinu, oxaliplatině a irinotekanu, anti-VEGF látek a anti-EGFR látek. **DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ*:** **Dávkování:** Doporučená úvodní dávka je 35 mg/m²/dávku, podávaných perorálně dvakrát denně 1. až 5. den a 8. až 12. den každého 28denního cyklu do 1 hodiny po ranním a večerním jídle. Dávkování přípravku se počítá podle plochy povrchu těla a nesmí překročit 80 mg v 1 dávce. Úpravy dávkování jsou možné podle individuální bezpečnosti a snášenlivosti: jsou povoleny 3 snížení dávky na minimální hodnotu dávky 20 mg/m² dvakrát denně, zvýšení dávky není povoleno poté, co byla snížena. **KONTRAINDIKACE*:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ*:** Útlum kostní dřeně. Před zahájením terapie, a dále v intervalech potřebných k monitorování toxicity je nutno provádět vyšetření kompletního krevního obrazu, minimálně však před každým léčebným cyklem. Léčba nesmí být zahájena, je-li absolutní počet neutrofilů < 1,5 × 10⁹/l, počet trombocytů < 75 × 10⁹/l, nebo pokud má pacient nevyřešenou klinicky významnou nehematologickou toxicitu stupně 3 nebo 4 z předchozí léčby. Stav pacienta je třeba pečlivě sledovat a, je-li to klinicky indikováno, mají být nasazena adekvátní opatření. **Gastrointestinální toxicita:** antiemetika, léky proti průjmům a další opatření mají být nasazena, je-li to klinicky indikováno, úpravy dávkování (odložení a/nebo snížení) se mají aplikovat tak, jak je třeba. **Porucha funkce ledvin:** přípravek Lonsurf se nedoporučuje u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo terminálním stadiem onemocnění ledvin. Pacienti se středně těžkou poruchou funkce ledvin by měli být častěji monitorováni kvůli hematologické toxicitě. **Porucha funkce jater:** přípravek Lonsurf se nedoporučuje u pacientů s výchozí středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater. **Proteinurie:** doporučuje se sledovat proteinurii za pomoci diagnostického proužku pro analýzu moči před zahájením a během léčby. **Intolerance laktosy:** Přípravek Lonsurf obsahuje laktosu. **INTERAKCE*:** Opatrnosti je zapotřebí při používání léčivých přípravků, které jsou substráty pro nukleosidové transportéry CNT1, ENT1 a ENT2, inhibitory OCT2 a MATE1, a substráty lidské thymidin-kinázy (zidovudin). **FERTILITA* TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ*:** Nedoporučuje se. **ANTIKONCEPCE*:** Muži i ženy musí používat účinnou antikoncepci v průběhu léčby a ještě 6 měsíců po ukončení léčby. **ÚČINKY NA SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE*:** Během léčby může být pozorována únava, závrať nebo malátnost. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY*:** *Velmi časté:* Neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, snížená chuť k jídlu, průjem, nauzea, zvracení, únava. *Časté:* Infekce dolních cest dýchacích, infekce horních cest dýchacích, febrilní neutropenie, lymfopenie, monocytóza, hypalbuminemie, insomnie, dysgeuzie, periferní neuropatie, závrať, bolest hlavy, zčervenání, dušnost, kašel, bolest břicha, zácpa, stomatitida, orální poruchy, hyperbilirubinemie, syndrom palmoplantární erytrodysestezie, vyrážka, alopecie, pruritus, suchá kůže, proteinurie, pyrexie, edém, zánět sliznic, malátnost, zvýšená hladina jaterních enzymů, zvýšená hladina alkalické fosfatázy v krvi, snížení tělesné hmotnosti. *Méně časté:* Septický šok, střevní infekce, plicní infekce, infekce žlučových cest, chřipka, infekce močových cest, infekce dásní, herpes zoster, tinea pedis, kandidóza, bakteriální infekce, infekce, nádorová bolest, pancytopenie, granulocytopenie, monocytopenie, erytropenie, leukocytóza, dehydratace, hyperglykemie, hyperkalemie, hypokalemie, hypofosfatemie, hypernatremie, hyponatremie, hypokalcemie, dna, úzkost, neurotoxicita, dysestezie, hyperestezie, hypostezie, synkopa, parestezie, pocit pálení, letargie, snížení zrakové ostrosti, rozostřené vidění, diplopie, katarakta, konjunktivitida, suché oči, vertigo, ušní dyskomfort, angina pectoris, arytmie, palpitace, embolie, hypertenze, hypotenze, plicní embolie, pleurální výpotek, rinorea, dysfonie, orofaryngeální bolest, epistaxe, hemoragická enterokolitida, gastrointestinální krvácení, akutní pankreatitida, ascites, ileus, subileus, kolitida, gastritida, refluxní gastritida, ezofagitida, porucha vyprazdňování žaludku, abdominální distenze, anální zánět, ulcerace v ústech, dyspepsie, gastroesofageální refluxní nemoc, proktalgie, bukalní polyp, krvácení dásní, glositida, periodontální nemoc, onemocnění zubu, říhání, flatulence, zápach z úst, hepatotoxicita, biliární dilatace, olupování kůže, kopřivka, fotosenzitivní reakce, erytém, akné, hyperhidróza, puchýře, porucha nehtů, otok kloubů, artralgie, bolest kostí, myalgie, svalová a kosterní bolest, svalová slabost, svalové křeče, bolest končetin, pocit tíhy, renální selhání, neinfekční cystitida, porucha mikce, hematurie, leukocyturie, menstruační porucha, zhoršení celkového tělesného zdravotního stavu, bolest, pocit změny tělesné teploty, xeróza, zvýšená hladina kreatininu v krvi, elektrokardiogram: prodloužený interval QT, zvýšení INR, prodloužení APTT, zvýšená hladina urey v krvi, zvýšená hladina laktátdehydrogenázy v krvi, pokles celkové hladiny proteinů, vzestup C-reaktivního proteinu, pokles hematokritu. **Post-marketingové zkušenosti:** hlášené případy intersticiálního plicního onemocnění u pacientů v Japonsku. **PŘEDÁVKOVÁNÍ* VLASTNOSTI*:** Trifluridin je antineoplastický analog nukleosidů založený na thymidinu a tipiracil-hydrochlorid je inhibitor thymidin-fosforylázy (TPázy). Po zachycení nádorovými buňkami je trifluridin fosforylován thymidin-kinázou, dále metabolizován v buňkách na substrát kyseliny deoxyribonukleové (DNA) a přímo inkorporován do DNA, čímž narušuje funkci DNA a brání proliferaci buněk. Po perorálním podání je však trifluridin rychle rozkládán TPázou a ihned metabolizován efektem prvního průchodu, proto je do složení přidán inhibitor TPázy, tipiracil-hydrochlorid. **PODMÍNKY UCHOVÁVÁNÍ*:** Nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **BALENÍ*:** Balení obsahuje 20, 40 nebo 60 potahovaných tablet. **Datum poslední revize textu:** 08/2017. **Registrační číslo:** EU/1/16/1096/001-006. **Držitel registračního rozhodnutí:** Les Laboratoires Servier, 50 rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis. Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <http://www.sukl.cz/sukl/seznam-leciv-a-pzu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni> platný od 1.10.2017. Od 2.10.2017 je přípravek k dispozici v lékárnách. **Další informace** lze vyžádat na adrese Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel.: (+420) 222 118 111, www.servier.cz

* pro úplnou informaci si přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku

NOVĚ SCHVÁLEN TAKÉ PRO LÉČBU **PRVNÍ LINIE**
U DOSPĚLÝCH PACIENTŮ S LOKÁLNĚ POKROČILÝM
NEBO METASTAZUJÍCÍM NSCLC S AKTIVAČNÍ MUTACÍ EGFR



TAGRISSO® V LÉČBĚ PRVNÍ LINIE DOSÁHL VÝZNAMNĚ VYŠŠÍ ÚČINNOSTI

18,9 měsíce vs. **10,2** měsíce

medián PFS (p<0,0001)

ve srovnání proti EGFR TKI komparátorům ve studii FLAURA^{1,2}



Tagrisso je indikován v monoterapii¹:

- pro léčbu 1. linie u dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo nemalobuněčným karcinomem plic s aktivační mutací genu receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR)
- pro léčbu dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s přítomnou mutací EGFR T790M

ZKRÁCENÁ INFORMACE O LÉČIVÉM PŘÍPRAVKU TAGRISSO®

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

Název přípravku: TAGRISSO 40 mg potahované tablety, TAGRISSO 80 mg potahované tablety. **Složení a léková forma:** Jedna tableta obsahuje osimertinibum 40 mg (jako osimertinibi mesilas) nebo osimertinibum 80 mg (jako osimertinibi mesilas). **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 80 mg osimertinibu jednou denně. Je možné upravit dávkování z důvodu nežádoucí toxicity: přerušení dávkování a/nebo snížení dávky na 40 mg osimertinibu jednou denně (viz SPC). Použití přípravku TAGRISSO není doporučeno u pacientů s těžkou poruchou funkce jater. Opatrnost má být věnována při léčbě pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a terminálním stádiem selhání ledvin. Bezpečnost a účinnost přípravku TAGRISSO nebyla stanovena u dětí a dospívajících ve věku do 18 let. Přípravek TAGRISSO se užívá perorálně. **Indikace:** Přípravek TAGRISSO v monoterapii je indikován: k léčbě první linie dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s aktivační mutací genu receptoru epidermálního růstového faktoru (EGFR), k léčbě dospělých pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím NSCLC s přítomnou mutací EGFR T790M. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku tohoto přípravku. Těhotenství a kojení. **Zvláštní upozornění:** Hodnocení stavu mutace: Při zvažování použití přípravku TAGRISSO je důležité stanovit přítomnost mutace T790M EGFR s použitím DNA získané ze vzorku nádorové tkáně nebo cirkulující nádorové DNA (ctDNA) ze vzorku plazmy. **Intersticiální plicní nemoc (ILD):** U pacientů s akutními projevy a/nebo nevysvětlitelným zhoršováním respiračních symptomů (např. dušnost, kašel a horečka) je nutné přerušit podávání přípravku TAGRISSO na dobu do vyšetření symptomů. Při potvrzení diagnózy ILD je nutné přípravek TAGRISSO trvale vysadit. **Prodloužení QTc intervalu:** Přípravek TAGRISSO se nemá používat u pacientů s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu. U pacientů s estřavným srdečním selháním, abnormálními elektrolyty nebo užívajících nasadivých přípravků prodloužujících QTc interval se má zvážit pravidelné monitorování EKG a elektrolytů. Při prodloužení QTc intervalu nad 500 ms u nejméně 2 separátních měření EKG se má přípravek vysadit a znovu nasadit v souladu s doporučenou úpravou dávkování. Přípravek TAGRISSO se má trvale vysadit u pacientů, u kterých dojde k prodloužení QTc intervalu v kombinaci s kteroukoli následující komplikací: Torsades de Pointes, polymorfní komorová tachykardie, známky/příznaky závažné arytmie. U pacientů s rizikovými srdečními faktory a při stavech, které mohou ovlivnit LVEF, je třeba zvážit monitorování srdeční činnosti včetně vyšetření LVEF na počátku a v průběhu léčby. U pacientů, u kterých se objeví relevantní příznaky/symptomy během léčby, je třeba zvážit sledování srdeční činnosti včetně vyšetření LVEF. * Pacienti s příznaky a symptomy s podezřením na keratitidu mají být okamžitě odesláni k oftalmologovi. * **Schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Přípravek TAGRISSO nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. **Interakce:** Inhibitory CYP3A4 pravděpodobně neovlivňují expozici osimertinibu. Silné indukory CYP3A4 (např. fenytoin, rifampicin a karbamazepin) mohou snižovat plazmatické koncentrace osimertinibu, proto by jejich podávání souběžně s přípravkem TAGRISSO mělo být vyloučeno. Středně silné indukory CYP3A4 (např. bosentan, efavirenz, etravirin, modafinil) mohou též snižovat expozici osimertinibu a mají se používat s opatrností nebo zcela vyloučit. Látky, které modifikují žaludeční pH, mohou být souběžně podávány s přípravkem TAGRISSO bez jakýchkoli omezení. Osimertinib je *in vitro* kompetitivním inhibitorem transportéru BCRP a může zvýšit expozici substrátů BCRP. Pacienti užíající souběžně léčiva s chováním v organismu závislým na BCRP a s úzkým terapeutickým indexem, mají být pečlivě monitorováni na známky změněné tolerance souběžné léčby. Riziko snížení expozice hormonálními antikoncepčními látkami nelze vyloučit. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku mají být poučeny, že v průběhu léčby nesmí otěhotnět. Ženy i muži mají být poučeni, aby používali účinnou antikoncepci v předepsaném období po ukončení léčby. Přípravek TAGRISSO se nemá podávat v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytné. Kojení má být po dobu léčby přípravkem TAGRISSO přerušeno. **Nežádoucí účinky:** Většina nežádoucích účinků byla intenzitě stupně 1 nebo 2. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky jsou průjem a vyrážka. Velmi časté: průjem, stomatitida, keratitida*, vyrážka, suchá kůže, paronychie, pruritus, snížení počtu trombocytů, snížení počtu leukocytů, snížení počtu neutrofilů. Časté: intersticiální plicní nemoc. Méně časté: prodloužení QTc intervalu. Uchovávání: Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, Gärtunavägen, SE-151 85 Södertälje, Švédsko **Registrační číslo:** EU/1/16/1086/001-004 **Datum revize textu SPC:** 7. 6. 2018 **Referenční číslo dokumentu:** 07062018AP1

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis a přípravek zatím není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Předtím, než přípravek předepíšete, pečlivě prostudujte souhrn údajů o přípravku, který naleznete na adrese: AstraZeneca Czech Republic s. r. o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, na www.astrazeneca.cz nebo na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>. © AstraZeneca 2017. Registrovaná ochranná známka TAGRISSO je majetkem AstraZeneca plc.

*Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.

REFERENCE: 1. SPC Tagrisso® 2017. 2. Soria J-C, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2018;378(2):113-125.